

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Nara Bobko

**ESTABILIDADE DE LYAPUNOV E PROPRIEDADES GLOBAIS PARA
MODELOS DE DINÂMICA VIRAL**

Curitiba, 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Nara Bobko

**ESTABILIDADE DE LYAPUNOV E PROPRIEDADES GLOBAIS PARA
MODELOS DE DINÂMICA VIRAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Matemática Aplicada.

Orientador: Prof. Dr. Yuan J. Yun.

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge P. Zubelli.

Curitiba, 2010.

Aos meus pais e irmãos.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, prof. Dr. Yuan Jin Yun e prof. Dr. Jorge Passamani Zubelli, agradeço pela confiança em mim depositada, pela orientação e apoio no desenvolvimento desta dissertação e por todos os conhecimentos comigo compartilhados.

Agradeço aos professores que contribuíram para a solidificação da minha formação acadêmica.

Ao Dr. Leonardo de Medeiros Meier pela ajuda com os conceitos biológicos essenciais para esta dissertação.

Ao Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada da UFPR, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e ao Programa Nacional de Cooperação Acadêmica UFPR-IMPA, pelo apoio financeiro e pela formação de qualidade propiciada.

Aos meus amigos acadêmicos agradeço por propiciarem uma amplificação do conhecimento através das frequentes conversas matemáticas. Em especial, ao Francisco Ganacim, pelo incentivo e atenção dispensadas ao longo da elaboração desta dissertação.

À Marcia Bobko pelas sugestões e correções ortográficas.

*“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”*

Albert Einstein

Resumo

Neste trabalho estudamos alguns sistemas de equações diferenciais ordinárias que visam modelar a dinâmica de um vírus dentro do organismo hospedeiro. Nosso estudo concentrou-se em provar propriedades globais referentes à estabilidade de tais sistemas tendo como base a teoria de estabilidade de Lyapunov. Em primeira instância detalhamos as demonstrações de estabilidade feitas por Korobeinikov [11] e Souza & Zubelli [25] para modelos propostos por Nowak & Bangham [19] que descrevem a dinâmica do vírus considerando as células suscetíveis, as células infectadas, vírions (partícula de vírus livre no organismo) e resposta do sistema imunológico.

Korobeinikov, em [11], comenta a possibilidade de provar propriedades similares para o modelo que considera o período de latência, resultado que provamos neste trabalho. Na seqüência, estendemos estes resultados para modelos que consideram, além dos fatores anteriores, os tratamentos de viroses através de inibidores das enzimas protease, transcriptase reversa e fusão, bem como a combinação destas.

Num segundo momento, detalhamos as demonstrações feitas por Souza & Zubelli [25] a respeito das propriedades de estabilidade global para um modelo de $(3n + 1) \times (3n + 1)$ equações que consideram a resposta do sistema imunológico e a possibilidade de n variações antigênicas, além dos fatores básicos (células suscetíveis, células infectadas e vírions). De maneira análoga aos casos anteriores, provamos que os modelos que consideram o período de latência do vírus e os inibidores de enzima também gozam destas propriedades de estabilidade global.

Palavras-chave: *Dinâmica Viral, Variação Antigênica, Inibidores, Propriedades Globais, Funções de Lyapunov.*

Abstract

We study systems of ordinary differential equations designed to model the dynamics of a virus within the host organism. Our study is focused on proving the global properties concerning the stability of such systems based on stability theory of Lyapunov. In the first instance we detail the proof of stability made by Korobeinikov [11] and Souza & Zubelli [25] to models proposed by Nowak & Bangham [19] that describe the dynamics of the virus considering the susceptible cells, the infected cells, the virions, and the immune system response.

Korobeinikov, in [11], comments on the possibility of proving similar stability properties to the model that considers the latent period, result that we prove in this work. Furthermore, we extend these results to models that consider, in addition to the factors above, the treatment of viral infections by inhibiting the protease, reverse transcriptase, and fusion enzymes, and combination these.

Furthermore, we detail the proofs made by Souza & Zubelli [25] about the global stability properties for a model of $(3n+1) \times (3n+1)$ equations that considers the response of the immune system and the possibility of n antigenic variation, besides the basic factors (cells susceptible, infected cells, and virions). Similarly to the previous cases, we prove that models that considers the latency period of the virus and enzyme inhibitors also have these properties of global stability.

Keywords: *Viruses, Viral Dynamics, Antigenic Variation, Inhibitors, Global Properties, Lyapunov Functions.*

Sumário

Resumo	iv
Abstract	v
Introdução	1
1 Vírus	4
1.1 Resposta do Sistema Imunológico	6
1.2 Variação Antigênica	7
1.3 Tratamento por Inibidores	8
2 Preliminares	9
2.1 Soluções do Sistema Autônomo	9
2.2 Pontos de Equilíbrio	10
2.3 Teoria de Estabilidade de Lyapunov	12
2.3.1 Candidata à Função de Lyapunov	17
3 Dinâmica do Vírus <i>in Vivo</i>	22
3.1 Dinâmica Básica	24
3.2 Dinâmica Com Resposta Imune	32
3.3 Dinâmica Com Latência	40
3.4 Dinâmica Com Resposta Imune e Latência	45
3.5 Conclusões	53
4 Dinâmica do Vírus com Inibidores	56
4.1 Inibidor de Protease Perfeito	57
4.2 Inibidor de Transcriptase Reversa Perfeito	59
4.3 Inibidor de Fusão Perfeito	61
4.4 Inibidores Não Perfeitos	62
4.5 Inibidores Combinados	67
4.6 Inibidores Combinados e Resposta Imune	73
4.7 Inibidores Combinados, Latência e Resposta Imune	75

4.8	Conclusões	77
5	Dinâmica com Variação Antigênica	80
5.1	Com Resposta Imune	81
5.2	Com Resposta Imune e Latência	103
5.3	Com Resposta Imune, Latência e Inibidores	124
	Conclusões	129

Introdução

A saúde é uma das áreas que tem sido significativamente beneficiadas com a interação entre a biologia e a matemática. Um destes benefícios é o uso da matemática como ferramenta para melhorar a compreensão da dinâmica de certas doenças e efeitos de determinados tratamentos. Em 1760 Daniel Bernoulli, um dos precursores nesta área, propôs e estudou um modelo matemático a fim de avaliar os efeitos da varíola. Seu objetivo era influenciar as políticas de saúde pública. Em 1840 William Farr trabalhou com curvas de dados de epidemias de varíola na Inglaterra e no País de Gales. No começo do século XX, Hamer e Ross formularam equações matemáticas para descrever a propagação de agentes infecciosos dentro de populações. Hamer introduziu o *princípio da ação em massa*, que afirma que a taxa líquida de propagação da infecção é proporcional ao produto da densidades de indivíduos infectados e suscetíveis. Ross Ronalds, ao descrever a propagação da malária, foi o primeiro a utilizar um modelo contínuo. Em 1927 Kermack McKendrick fundamentou um quadro teórico da epidemiologia. Muitos modelos matemáticos já foram desenvolvidos para a área biológica e muitas contribuições interessantes foram feitas, mas muitas ainda permanecem pouco exploradas.

Nesta dissertação utilizamos sistemas de equações diferenciais ordinárias para modelar a interação entre um vírus *in vivo*¹ e o organismo hospedeiro. Devido a importância da compreensão dos fatores biológicos envolvidos na modelagem, apresentamos no Capítulo 1 um resumo sobre os conceitos e mecanismos biológicos envolvidos. No processo de modelagem assumimos o *princípio da ação em massa* de Hamer. Do ponto de vista matemático estes sistemas podem ser considerados definidos e com condições iniciais em \mathbb{R}^m , onde m é o número de equações do sistema. Mas as variáveis dos sistemas de equações diferenciais ordinárias em questão representam concentrações populacionais e, como não há significado biológico para uma concentração populacional negativa, nosso interesse será o comportamento do sistema no fecho do octante positivo² de \mathbb{R}^m . Além disso, estamos interessados em estudar os sistemas na presença de cada um dos componentes que interferem na sua dinâmica, donde as condições iniciais dos sistemas devem estar no octante positivo de \mathbb{R}^m . Em ambos os casos, os sistemas estarão satisfazendo as hipóteses do Teorema de existência e unicidade de soluções de equações diferenciais ordinárias [4, 7, 8, 26].

¹Que se processa dentro do organismo.

² $\mathbb{R}_{>0}^m = \{(x_1, x_2, \dots, x_m) \in \mathbb{R}^m; x_i > 0 \forall i = 1, \dots, m\}$

Uma vez modelada a dinâmica do vírus *in vivo*, nosso objetivo passa a ser obter informações sobre o estado da dinâmica viral a longo prazo, bem como explicitar, quando possível, quem são os fatores determinantes na erradicação da infecção viral. Em termos matemáticos precisamos obter propriedades de estabilidade dos pontos de equilíbrio destes modelos. Para obter estas propriedades utilizamos a teoria de Estabilidade de Lyapunov, apresentada no Capítulo 2 juntamente com os demais resultados e definições matemáticas utilizadas ao longo da dissertação.

Considerando a interpretação biológica dos modelos, é razoável esperar que soluções iniciadas no fecho de $\mathbb{R}_{>0}^m$ permaneçam neste conjunto. Isto de fato ocorre, como provado por Pastore [22]. Para cada coordenada de uma solução encontrada a propriedade anterior garante uma limitação inferior e, pelo Teorema de estabilidade de Lagrange 2.15, obtemos também uma limitação superior. Algumas das propriedades apresentadas nesta dissertação podem ser obtidas localmente através do critério de Routh-Hurwitz, como feito por Pastore [22]. Entretanto, este método não é conclusivo quando o autovalor em questão tem parte real nula, o que de fato ocorre em alguns casos. Além de abranger este caso, com a teoria de Lyapunov temos a vantagem de obter propriedades globais para os pontos de equilíbrio.

A teoria de Lyapunov, iniciada com os métodos desenvolvidos pelo matemático russo Aleksandr Mikhailovich Lyapunov (1857-1918), nos permite comprovar a estabilidade global de um ponto de equilíbrio de um sistema de equações diferenciais autônomo. Para tal precisamos construir uma função de Lyapunov (vide Capítulo 2). Entretanto, encontrar uma função de Lyapunov pode ser exaustivo visto que não existe um método geral para encontrá-la.

Iniciamos nosso estudo das propriedades de estabilidade global para alguns modelos de dinâmica viral (Capítulo 3) detalhando a modelagem básica para o problema proposto por Martin A. Nowak & Charles R. M. Bangham [19]. Em seguida detalhamos as demonstrações referentes a tais propriedades utilizando a teoria de Lyapunov, o que foi apresentado por Korobeinikov [11] em 2004. Apresentamos então os modelos que consideram a resposta do sistema imunológico e o período de latência. O modelo básico acrescido da resposta do sistema imunológico também foi proposto por Martin Nowak & Charles R. M. Bangham [19] e suas propriedades globais foram demonstradas por Souza & Zubelli [25]. Seguindo a observação de Korobeinikov [11], provamos que o modelo que considera a latência goza de propriedades similares as do modelo básico. A proposta de um modelo que considere tanto a latência quanto a resposta do sistema imunológico segue de forma natural. Utilizando uma função de Lyapunov similar as usadas por Korobeinikov [11] e por Souza & Zubelli [25] provamos as propriedades de estabilidade global para este modelo.

Inibidores de enzimas tem se mostrado uma boa alternativa para o tratamento de certas viroses, como a AIDS. Perelson & Nelson [17] apresentam alguns sistemas para

modelar a dinâmica do vírus com inibidores. Entretanto eles consideram a dinâmica celular (mesmo na ausência de vírions) diferente do modelo que usamos como base até então. Sendo assim consideramos um modelo similar ao de Perelson & Nelson, porém mantemos a dinâmica celular proposta por Nowak & Bangham. No capítulo 4 demonstramos propriedades de estabilidade similares para os seguintes modelos:

- Modelo básico + Inibidor de Protease Perfeito;
- Modelo básico + Inibidor de Transcriptase Reversa Perfeito;
- Modelo básico + Inibidor de Fusão Perfeito;
- Modelo básico + Inibidores Imperfeitos;
- Modelo básico + Inibidores Combinados;
- Modelo básico + Inibidores Combinados + Resposta Imune;
- Modelo básico + Inibidores Combinados + Resposta Imune + Latência.

Considerando a variação antigênica que os vírions podem sofrer durante o processo de replicação, Nowak & Bangham [19] propuseram um modelo de $(3n + 1) \times (3n + 1)$ equações que considera as concentrações básicas (células suscetíveis, células infectadas e vírions) e a resposta do sistema imunológico para cada uma das n estirpes de vírions. Souza & Zubelli [25] provaram propriedades globais para este modelo, o que detalhamos no Capítulo 5. Além disso, estendemos este modelo e seus resultados, considerando a ação de inibidores de enzimas e o período de latência.

Capítulo 1

Vírus

Vírus¹ é uma partícula proteica incapaz de autorreprodução. Mas, ao invadir uma célula, é capaz de ordená-la a produzir cópias dele. O vírus pode também ordenar a célula que se autorreplique, originando assim novas células infectadas.

Diversas doenças são causadas por vírus, entre elas influenza, hepatite, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), rubéola, caxumba, dengue, poliomielite e febre amarela.

Os vírus constituem-se de material genético envolto por um invólucro proteico denominado capsídeo. No material genético (DNA ou RNA) estão inscritas as informações para a produção de novos vírus. O capsídeo, além de proteger o material genético, combina-se quimicamente com receptores membranares das células parasitadas, o que permite ao vírus reconhecer e atacar o tipo de célula adequado a hospedá-lo. Alguns vírus possuem um envelope lipoproteico, normalmente derivado da membrana celular do hospedeiro anterior, que envolve o capsídeo (por exemplo, o vírus HIV). A partícula viral, quando fora da célula hospedeira, é denominada vírion.

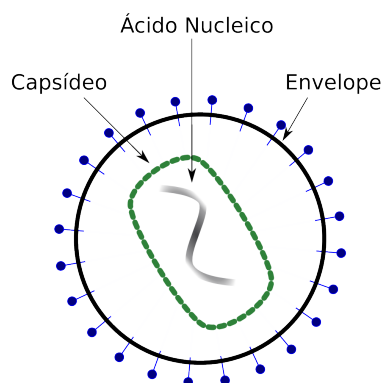


Figura 1.1: *Estrutura de um vírus envelopado*

¹Do latim, toxina ou veneno.

Ciclo de Replicação

O ciclo de replicação de um vírus em uma célula animal pode variar de acordo com a espécie do vírus, mas em geral pode ser dividido em seis etapas:

1. **Adsorção:** vínculo entre as proteínas capsidais do vírus e receptores específicos na superfície celular hospedeira, permitindo a ancoragem do vírus na célula;
2. **Penetração:** o vírus entra na célula hospedeira por *endocitose*² ou por Fusão³;
3. **Decapsidação:** remoção do capsídio liberando o ácido nucleico do vírus;
4. **Replicação:** ocorre a replicação do ácido nucleico e a síntese de proteínas virais;
5. **Montagem:** ocorre a montagem do capsídeo proteico e desenvolvimento do envelope lipoproteico (se existir);
6. **Liberação:** os vírus são liberados da célula hospedeira por brotamento (vírus com envelope) ou rompimento da membrana plasmática (vírus sem envelope).

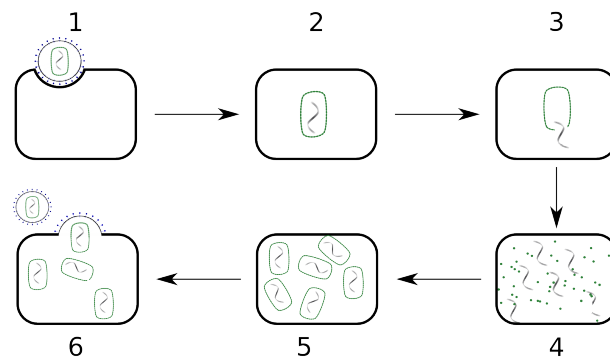


Figura 1.2: *Ciclo de Replicação de um vírus envelopado*

Caso o material genético do vírus seja o RNA, teremos duas possibilidades. A primeira é que o RNA tenha polaridade positiva, isto significa que a célula será capaz de ler este material genético (e obedecer os seus comandos). Caso o RNA não tenha polaridade positiva, ele é chamado de *Retrovírus* e, durante a fase de replicação, o RNA viral terá que, primeiramente ser convertido em DNA (viral) pela enzima Transcriptase Reversa, para então deste DNA produzir um RNA capaz de ser lido pela célula. Independente do material genético do vírus, ele precisará das enzimas *integrase*, para unir seu material genético ao da célula, e Protease, para que a célula produza as proteínas necessárias para a montagem do vírus. Os vírus que utilizam a penetração por meio de fusão também precisarão de uma enzima específica para esta fase (enzima de Fusão).

²processo pelo qual as células absorvem nutrientes e outras moléculas através da membrana celular.

³processo pelo qual o envoltório do vírus se funde com a membrana celular.

1.1 Resposta do Sistema Imunológico

A resposta do sistema imunológico (ou imunitário) pode ser dividida em duas categorias: inata e específica. A primeira constitui-se de todos os mecanismos com os quais o organismo combate a um antígeno de forma não específica. Isto é, as células do sistema inato reconhecem os agentes patogênicos de uma forma genérica e, ao contrário do sistema imune adaptativo, não confere imunidade duradoura. Já a resposta imune específica irá agir de acordo com o invasor.

Os leucócitos são células produzidas na medula óssea cuja função é combater microorganismos estranhos ao organismo através de sua captura ou da produção de anticorpos. Dentre os leucócitos destacam-se os NK (do inglês *natural killer*), os linfócitos B e os linfócitos T.

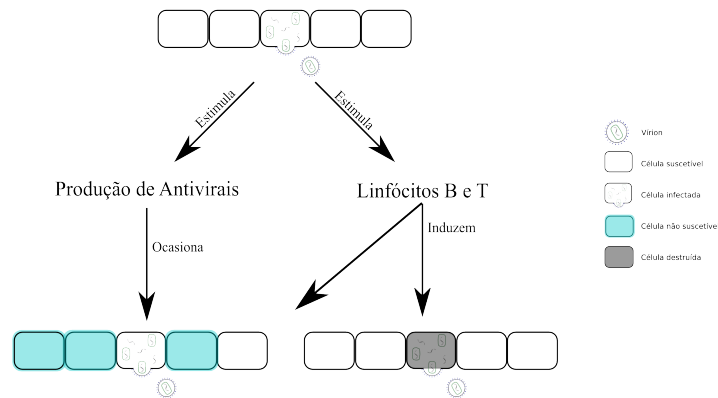


Figura 1.3: *Esboço do funcionamento da resposta imunológica contra um vírus.*

Quando o vírus libera seu material genético no citoplasma de uma célula hospedeira, esta célula é estimulada a produzir certas proteínas (α e β interferon) que irão entrar na corrente sanguínea. Uma vez na corrente sanguínea, estas proteínas irão ligar-se à células não infectadas, estimulando a síntese de proteínas antivirais. Assim, quando um vírion infectar estas células as proteínas antivirais irão bloquear a replicação do material genético.

O linfócito T é ativado e produz o interferon γ que induz a síntese de peptídeos MHC-1 (do inglês *major histocompatibility complex class 1*) na superfície da célula. Estes peptídeos irão mostrar ao meio extra-celular fragmentos das proteínas que estão sendo produzidas dentro da célula. A presença de proteínas anormais causará a ativação dos Linfócitos T citotóxicos (LTc) e dos Linfócitos B. Os LTc irão ligar-se à célula infectada e induzir a apoptose desta. Alguns vírus são capazes de impedir a produção de MHC-1 na superfície celular. Neste caso o organismo ativa os linfócitos NK que irão destruir estas células. Os linfócitos B ativados produzem anticorpos (imunoglobulinas) específicos. Algumas imunoglobulinas ligam-se aos receptores membranares das células suscetíveis impedindo a acoplação do vírion. Outras imunoglobulinas ligam-se às células infectadas e aos

víriões sinalizando-os para os fagócitos⁴.

Latência

A replicação do material genético do vírion poderá ocorrer após um longo período da entrada deste material na célula. Isto é, a célula pode permanecer infectada mas sem produzir novos vírus. Este período, denominado de *latência*, dificulta o combate do sistema imunológico ao vírus pois este não será capaz de detectar a infecção.

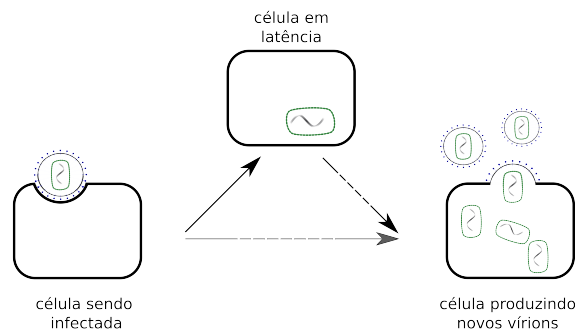


Figura 1.4: *Período de Latência.*

1.2 Variação Antigênica

O processo de replicação do vírus pode produzir víriões cuja composição é diferente do vírion original (frequentemente as proteínas superficiais são distintas). Este novo vírion

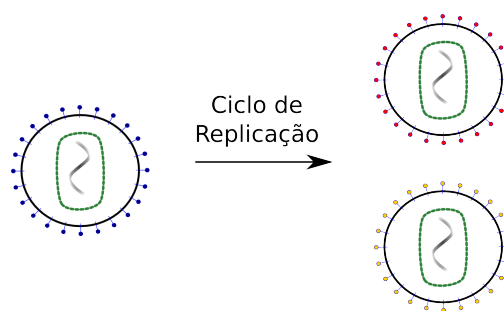


Figura 1.5: *Variação antigênica de um vírus.*

(nova estirpe ou cepa) pode ser suficientemente diferente ao ponto de não ser captada pelos anticorpos que estão combatendo o vírus original. Desta forma escapam, ao menos temporariamente, da resposta do sistema imunológico.

⁴Leucócitos que protegem o corpo através da ingestão de partículas estranhas

1.3 Tratamento por Inibidores

Durante o processo de replicação o vírus necessita de algumas enzimas específicas. Devido a isto, algumas doenças virais podem ser combatidas utilizando-se compostos capazes de inibir estas enzimas. Este recurso é utilizado quando não se tem um meio mais efetivo de combater a doença, como é o caso do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Entre os inibidores mais utilizados estão os Inibidores de Protease, Transcriptase Reversa (apenas para retrovírus) e Fusão (vírus envelopados).

- (i) **Inibidores da Protease (IP):** bloqueiam a Protease que é essencial para a produção de partículas virais infecciosas. Se a Protease estiver impossibilitada de exercer a sua função normal, os vírus imaturos não serão estruturados corretamente de forma que não estarão preparados para os procedimentos de penetração em uma célula. Desta forma, as novas cópias do vírus não serão infecciosas.
- (ii) **Inibidores da Transcriptase Reversa (ITR):** impedem que o vírus consiga transformar o seu código genético de RNA para DNA. Existem dois tipos de ITR, um que possui estrutura muito semelhante aos elementos que constituem o DNA viral e, assim, consegue incorporar-se na cadeia de DNA que está sendo produzida pela ação Transcriptase Reversa. Após o ITR se juntar ao novo DNA, a síntese da nova cadeia é interrompida. O outro tipo de ITR liga-se à Transcriptase Reversa, bloqueando o seu mecanismo e impossibilitando a produção de DNA viral. De qualquer uma das formas, a produção de DNA viral é suspensa, embora o vírus não seja destruído.
- (iii) **Inibidores de Fusão (IF):** o processo de fusão inicia-se com o vírion ligando-se a um receptor membranar da célula hospedeira (CD4) utilizando para isto uma proteína conhecida como gp120 que aparenta a forma de três balões. Estes “balões” abrem-se e revelam regiões que podem agarrar-se a correceptores da superfície da célula (CCR5 e CXCR4). Uma outra proteína vírica é revelada e atua como um gancho e uma roldana puxando o vírus na direcção da célula e ajudando-o a fundir-se com a membrana. O inibidor de fusão liga-se aos correceptores CCR5 e CXCR4, impedindo o vírus de se prender devidamente. Assim os Inibidores de Fusão impedem que o vírion penetre na célula.

Capítulo 2

Preliminares

2.1 Soluções do Sistema Autônomo

Estamos interessados em obter informações sobre os modelos matemáticos que descrevem determinados fenômenos biológicos. Os modelos com os quais trabalhamos são descritos por sistemas de equações diferenciais ordinárias autônomos na forma:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ f : \Omega \subseteq \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^m, \quad \Omega \text{ aberto}, \quad f \in C^1(\Omega). \end{cases} \quad (2.1)$$

onde \dot{x} denota a derivada de x com relação a variável t . Uma solução de $\dot{x} = f(x)$ é uma função diferenciável $x : I \rightarrow \Omega$ definida em algum intervalo $I \subseteq \mathbb{R}$ tal que, para todo $t \in I$, tem-se $\dot{x}(t) = f(x(t))$. Como f é de classe C^1 e Ω é um aberto de \mathbb{R}^m , o Teorema de Existência e Unicidade de Soluções de Equações Diferenciais Ordinárias [4, 7, 8, 26] garante que: *dada uma condição inicial $x_0 \in \Omega$, existe algum $a > 0$ e uma única solução $x : (-a + t_0, a + t_0) \rightarrow \Omega$ satisfazendo a condição inicial $x(t_0) = x_0$.*

Denotaremos a solução $x(t)$ de (2.1) que satisfaz a condição inicial x_0 por $\phi_t(x_0)$. Observe que, pelo Teorema de Existência e Unicidade, teremos uma solução $\phi_t(x)$ de (2.1) que estará definida em um intervalo de \mathbb{R} . Dizemos que a solução está definida no intervalo maximal se o intervalo na qual ela está definida é o maior intervalo possível tal que continuem sendo válidas a existência e unicidade.

As proposições abaixo fornecem condições suficientes para estender o intervalo de definição das soluções.

Proposição 2.1. *Consideremos o Sistema Autônomo (2.1), $x \in \Omega$ e $\phi_t(x)$ uma solução definida no intervalo maximal $J = (\alpha, \beta) \subseteq \mathbb{R}$ com $\beta < \infty$. Então, dado qualquer compacto $K \subseteq \Omega$ existe algum $t \in (\alpha, \beta)$ tal que $\phi_t(x) \notin K$.*

A demonstração pode ser encontrada em [4, 7, 8, 26]. Observe que o resultado é análogo para $\alpha > -\infty$. No entanto estamos preocupados apenas com soluções definidas para $t \geq 0$ pois, em nossos sistemas, a variável t representa o tempo.

Proposição 2.2. *Consideremos o Sistema Autônomo (2.1), K um conjunto compacto contido no aberto Ω e $x \in K$. Suponhamos que toda solução da forma*

$$\begin{aligned}\phi(x) : [t_0, \beta) &\rightarrow \Omega \\ t &\mapsto \phi_t(x)\end{aligned}$$

que satisfaz $\phi_{t_0}(x) = x$, sempre permanece em K . Então a solução $\phi_t(x)$ existe para todo $t \geq t_0$.

A demonstração segue imediatamente da proposição anterior pois, se $[t_0, \beta)$ é o intervalo maximal com $\beta < \infty$, então $\phi_t(x)$ deveria sair do compacto K para algum $t \in [t_0, \beta)$, contrariando a hipótese de que $\phi_{[t_0, \beta)}(x) \subseteq K$.

Veremos no decorrer do texto que as soluções dos sistemas autônomos que estamos considerando são limitadas. Desta forma o conjunto K definido como o fecho do conjunto $\{y \in \mathbb{R}^m; y = \phi_t(x) \text{ para algum } t \in [t_0, \beta)\}$ será compacto, $K \subseteq \mathbb{R}^m$, $\phi_{[t_0, \beta)}(x) \subseteq K$ para qualquer $\beta < \infty$ e, da proposição acima, segue que as soluções estarão definidas para todo instante $t \geq t_0$.

Observe que, se conhecemos uma solução $\phi_t(x_0)$ qualquer de (2.1) definida num intervalo $I \in \mathbb{R}$, então podemos determinar as soluções com qualquer condição inicial na imagem da solução ϕ . Isto é, se $t_1 \in \mathbb{R}$ e $x_1 = \phi_{t^*}(x_0)$ para algum $t^* \in I$ então $\varphi_s(x_1)$ definido em $s \in J = \{s \in \mathbb{R}; s - t_1 + t^* \in I\}$ por $\varphi_s(x_1) = \phi_{s-t_1+t^*}(x_0)$ será derivável em J , $\varphi_{t_1}(x_1) = \phi_{t_1-t_1+t^*}(x_0) = \phi_{t^*}(x_0) = x_1$ e ainda $\dot{\varphi}_s(x_1) = \dot{\phi}_{s-t_1+t^*}(x_0) = f(\phi_{s-t_1+t^*}(x_0)) = f(\varphi_s(x_1))$. Portanto $\varphi_s(x_1)$ será solução de (2.1) definida no intervalo J e satisfazendo a condição inicial $\varphi_{t_1}(x_1) = x_1$. Essa propriedade de “translação” é característica de equações autônomas e nos permite estudar todas as soluções de (2.1) tomando sempre a condição inicial em $t_0 = 0$. Olhando as soluções $\phi_t(x)$ como trajetórias em \mathbb{R}^m , a propriedade acima nos diz que:

$$\phi_{t+s}(x) = y = \phi_t(\phi_s(x)). \quad (2.2)$$

Observemos ainda que, pela unicidade de soluções, podemos garantir que soluções distintas do Sistema Autônomo (2.1) não irão se cruzar.

2.2 Pontos de Equilíbrio

Apesar do Teorema de Existência e Unicidade nos garantir que, em certas condições, uma equação diferencial ordinária autônoma admite uma solução única, obter explicitamente a solução de sistemas não lineares pode ser demasiadamente trabalhoso. Do ponto de vista biológico, nosso maior interesse é saber o que ocorrerá no sistema a longo prazo. Desta forma, queremos obter informações sobre o comportamento das soluções quando o tempo

tende ao infinito. Para tal, primeiro encontremos soluções que permaneçam sempre no mesmo ponto ao longo do tempo, isto é, soluções cuja condição inicial seja um ponto de equilíbrio. Mais precisamente

Definição 2.3. Um ponto $x^* \in \Omega$ é dito **ponto de equilíbrio** da Equação Diferencial Ordinária (2.1) se $f(x^*) = 0$

De fato, se x^* é um ponto de equilíbrio de (2.1), então a solução $\phi_t(x^*)$ é uma solução estacionária, isto é, $\phi_t(x^*) = x^*$ para todo instante de tempo t pois $\dot{\phi}_t(x^*) = f(x^*) = 0$.

Conhecido os pontos de equilíbrio, queremos então saber qual o comportamento das soluções próximas a esses pontos, isto é, será que as soluções se aproximam ou se afastam destes pontos quando o tempo cresce? Esta noção de “aproximar” ou “afastar” é dada pelas definições de pontos de equilíbrio assintoticamente estável e ponto de equilíbrio instável:

Definição 2.4. Um ponto de equilíbrio x^* da Equação Diferencial Ordinária (2.1) será dito **estável** se, para qualquer vizinhança $U \subseteq \Omega$ de x^* , existe uma vizinhança $U_0 \subseteq U$ de x^* tal que $\phi_t(x) \in U$ para quaisquer $x \in U_0$ e $t > 0$. Se além disso $\phi_t(x) \rightarrow x^*$ quando $t \rightarrow \infty$ para qualquer $x \in U_0$, o ponto de equilíbrio estável será dito **assintoticamente estável**.

Definição 2.5. Um ponto de equilíbrio x^* da Equação Diferencial Ordinária (2.1) será dito **instável** se não é um ponto de equilíbrio estável

Sendo x^* um ponto de equilíbrio assintoticamente estável, sabemos que as soluções que iniciem “próximas” ao ponto de equilíbrio irão se aproximar deste ponto. Observe que, se soubermos exatamente quem são esses pontos “próximos” de x^* , poderemos garantir quais as condições iniciais devemos tomar para que as respectivas soluções tendam a esse ponto de equilíbrio. Esta “proximidade” será expressa pela *bacia de atração* do ponto x^* :

Definição 2.6. Seja x^* um ponto de equilíbrio da Equação Diferencial Ordinária (2.1) assintoticamente estável. Definimos a **bacia de atração** do ponto x^* como o conjunto

$$B(x^*) = \left\{ x \in \Omega; \lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(x) = x^* \right\}.$$

Se a bacia de atração $B(x^*)$ for todo o conjunto Ω , então qualquer solução da Equação Diferencial Ordinária (2.1) irá se aproximar, ao longo do tempo, do ponto x^* . Nesse caso x^* é dito ponto de **equilíbrio globalmente assintoticamente estável**.

Além das soluções estacionárias, outras soluções que serão de grande valia são as soluções que permanecem confinadas em um conjunto. Esses conjuntos são chamados de conjuntos invariantes. De maneira mais precisa, suponhamos que as soluções de (2.1) existam para todo tempo $t \geq 0$ e para qualquer dado inicial $x_0 \in \Omega$.

Definição 2.7. Um conjunto $E \subseteq \Omega$ é dito **positivamente invariante** pela Equação Diferencial Ordinária (2.1), se $\phi_t(E) \subseteq E \quad \forall t \geq 0$.

2.3 Teoria de Estabilidade de Lyapunov

Nessa Seção apresentaremos alguns resultados da “*Teoria de Estabilidade de Lyapunov*”, a qual usaremos para analisar os sistemas de equações diferenciais ordinárias que descrevem a dinâmica do vírus num organismo hospedeiro. O matemático russo Aleksandr Mikhailovich Lyapunov (1857-1918), provou teoremas que fornecem condições suficientes para garantir a estabilidade de uma equação diferencial ordinária (conhecidos como método direto de Lyapunov). Estes resultados estão enunciados abaixo e suas demonstrações podem ser encontradas em [8, 4].

Teorema 2.8 (Primeiro Teorema de Lyapunov). *Seja $x^* \in \Omega$ um ponto de equilíbrio da Equação Diferencial Ordinária (2.1). Suponhamos que exista uma função escalar V contínua numa vizinhança $W \subseteq \Omega$ de x^* tal que*

- (i) $V(x^*) = 0$ e $V(x) > 0$ para todo $x \in W - \{x^*\}$;
- (ii) $V(\phi_{t_1}(x)) \leq V(\phi_{t_2}(x))$ para quaisquer $x \in W$, $t_1, t_2 \in \mathbb{R}$, tais que $t_1 > t_2$ e $\phi_{t_1}(x), \phi_{t_2}(x) \in W$.

Então, x^* é um ponto de equilíbrio estável.

Teorema 2.9 (Segundo Teorema de Lyapunov). *Seja $x^* \in \Omega$ um ponto de equilíbrio da Equação Diferencial Ordinária (2.1). Suponhamos que exista uma função escalar V tal como as hipóteses do Teorema 2.8 com a desigualdade da condição (ii) estrita. Então x^* é um ponto de equilíbrio assintoticamente estável.*

A função V dos teoremas de Lyapunov age como uma espécie de “distância” entre os pontos da trajetória e o ponto de equilíbrio em questão. Observe que a segunda condição nos garante que V é não crescente (ou decrescente no caso estrito) ao longo das soluções da Equação Diferencial Ordinária (2.1). Para verificar a validade desta condição, precisaríamos conhecer explicitamente as soluções, de forma que a conclusão do teorema não seria de grande valia. Mas se a função V for diferenciável em W , para que V seja não crescente ao longo das trajetórias, basta exigir que a derivada temporal de V aplicada em cada uma das trajetórias soluções seja menor que ou igual a zero, isto é,

$$\frac{dV(\phi_t(x))}{dt} \leq 0 \quad (2.3)$$

Mas

$$\frac{dV(\phi_t(x))}{dt} = \left\langle \nabla V(\phi_t(x)), \dot{\phi}_t(x) \right\rangle = \left\langle \nabla V(\phi_t(x)), f(\phi_t(x)) \right\rangle \quad (2.4)$$

onde \langle, \rangle denota o produto interno usual em \mathbb{R}^m . Em particular, se tivermos que

$$\left\langle \nabla V(x), f(x) \right\rangle = \left. \frac{dV(\phi_t(x))}{dt} \right|_{t=0} \leq 0$$

para todo $x \in W$, por (2.4) teremos que (2.3) será satisfeito, o que garante que V é não crescente ao longo das trajetórias. Desta forma a condição (ii) pode ser verificada sem que saibamos as soluções de (2.1). De maneira análoga, se $\langle \nabla V(x), f(x) \rangle < 0$ teremos que V decresce ao longo das soluções (em W).

Para simplificar a notação escreveremos

$$\dot{V}(x) := \frac{dV(\phi_t(x))}{dt}.$$

para denotar a derivada da função V ao longo das soluções da equação diferencial ordinária (2.1).

O “Princípio de Invariância de LaSalle”, demonstrado por Joseph Pierre LaSalle em 1960 [13], é uma extensão dos teoremas de Lyapunov. Antes de enunciá-lo, vejamos a definição de conjuntos ω -limite e algumas propriedades destes que serão úteis para a demonstração do Teorema.

Definição 2.10. *O conjunto ω -limite de um ponto $x \in \Omega$, denotado por $L_\omega(x)$, é o conjunto dos pontos $y \in \mathbb{R}^m$ tal que existe uma sequência $t_n \rightarrow \infty$ que satisfaz*

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(x) = y$$

onde $\phi_t(x)$ é solução de (2.1).

Lema 2.11. *Seja $x \in \Omega$ e $\phi_t(x)$ limitada no tempo. Então*

- (i) $L_\omega(x) \cap \Omega$ é positivamente invariante;
- (ii) $L_\omega(x)$ é fechado;
- (iii) $L_\omega(x) \neq \emptyset$.

Demonstração:

- (i) Seja $y \in L_\omega(x) \cap \Omega$. Pela definição do conjunto ω -limite, existe sequência $t_n \rightarrow \infty$ tal que $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(x) = y$. Da continuidade das soluções e de (2.2) temos

$$\phi_t(y) = \phi_t \left(\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(x) \right) = \lim_{n \rightarrow \infty} \phi_t(\phi_{t_n}(x)) = \lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t+t_n}(x).$$

Observe que $\phi_t(y)$ existe pois $y \in \Omega$. Como $t + t_n \rightarrow \infty$, segue $\phi_t(y) \in L_\omega(x)$.

- (ii) Provemos que o complementar de $L_\omega(x)$ é aberto. Seja $y \notin L_\omega(x)$, então, pela definição do conjunto ω -limite, existe $\varepsilon > 0$ e $t_* > 0$ tal que $\phi_t(x) \notin B_\varepsilon(y)$ para todo $t > t_*$. Decorre então que $B_\varepsilon(y) \cap L_\omega(x) = \emptyset$, o que garante que y é um ponto interior do complementar de $L_\omega(x)$. Portanto $L_\omega(x)$ é fechado.

(iii) Como $\phi_n(x)$, $n \in \mathbb{N}$, é uma sequência limitada no espaço de Banach \mathbb{R}^m , admite uma subsequência $\phi_{n_k}(x)$ convergente para y . Portanto $y \in L_\omega(x)$.

■

Alguns livros definem o conjunto ω -limite como os pontos de Ω que satisfazem a propriedade por nós exigidas. Observe que, com isso, pontos da fronteira de Ω podem ficar fora do conjunto ω -limite e, L_ω poderá não mais ser fechado e ainda poderá ser vazio. Por exemplo, se a curva da figura abaixo representar a solução de alguma função autônoma definida no aberto $\Omega = \mathbb{R}^2 - \{0\}$ que satisfaz a condição inicial $x(0) = x_0$, então o único candidato a pertencer ao conjunto $L_\omega(x_0)$ será a origem, que não pertence ao conjunto de definição.

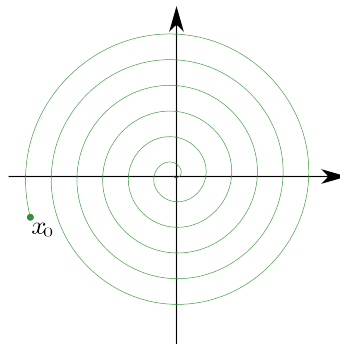


Figura 2.1: *Exemplo de conjunto ω -limite.*

Da forma que definimos, o conjunto ω -limite possui algumas propriedades que facilitam a demonstração dos resultados que seguem.

O próximo Lema fornece condições suficientes para que uma solução se aproxime de um dado conjunto, isto é, para que a distância da solução a um conjunto M tenda a zero quando o tempo cresce. Mais precisamente, estamos considerando a distância entre um ponto e um conjunto definida por

$$d(\phi_t(x), M) = \inf\{||\phi_t(x) - y||; y \in M\}.$$

onde $||\cdot||$ é a norma usual de \mathbb{R}^m . Desta forma, para cada instante t , temos que $d(\phi_t(x), M)$ assume um valor e, ao dizer que a solução se aproxima do conjunto M estamos dizendo que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} d(\phi_t(x), M) = 0.$$

Lema 2.12. *Se $x \in \Omega$, $\phi_t(x)$ é limitado para $t \geq 0$ e M é um conjunto que contém $L_\omega(x)$ então $\phi_t(x) \rightarrow M$ quanto $t \rightarrow \infty$.*

Demonstração: Suponha que isto não ocorra. Então existe $\varepsilon > 0$ tal que para todo n

natural existe $t_n \rightarrow \infty$ que satisfaz

$$\|\phi_{t_n}(x) - y\| > \varepsilon \quad \forall y \in M \quad (2.5)$$

Como $\phi_{t_n}(x)$ é limitado em um espaço de Banach, possui uma subsequência convergente

$$\phi_{t_{n_k}}(x) \rightarrow z$$

Pela definição de $L_\omega(x)$ segue que $z \in L_\omega(x) \subseteq M$. Por (2.5), temos

$$\|\phi_{t_{n_k}}(x) - z\| > \varepsilon$$

para todo n_k , o que contradiz $\phi_{t_{n_k}}(x) \rightarrow z$. ■

A priori, uma função V é dita de Lyapunov se satisfaz as hipóteses do Teorema de Lyapunov 2.8. Definiremos de maneira ligeiramente diferente por conveniência. A definição dada abaixo é similar a dada por Hale [7].

Definição 2.13. *Consideremos o Sistema Autônomo (2.1). Seja W tal que $\overline{W} \subseteq \Omega$ e V uma função escalar definida em \overline{W} . V é dita **função de Lyapunov para o sistema de Equações Diferenciais Ordinárias** (2.1) em Ω se*

- (i) V é diferenciável em W ;
- (ii) para qualquer $\bar{x} \in \overline{W}$ devemos ter V contínua em \bar{x} ou

$$\lim_{n \rightarrow \infty} V(x_n) = +\infty$$

para qualquer sequência $x_n \in W$ tal que $x_n \rightarrow \bar{x}$;

- (iii) $\dot{V}(x) = \nabla V(x) \cdot f(x) \leq 0$ para todo $x \in \overline{W}$.

Teorema 2.14 (Princípio de Invariância de LaSalle). *Suponhamos que exista uma função de Lyapunov $V : \overline{W} \rightarrow \mathbb{R}$ para a Equação Diferencial Ordinária (2.1), com $\overline{W} \subseteq \Omega = \mathbb{R}^m$. Seja $E = \{x \in \overline{W}; \dot{V}(x) = 0\}$ e M o maior subconjunto de E invariante por (2.1). Então toda solução limitada (no tempo) de (2.1) que permanece¹ em W aproxima-se de M quando $t \rightarrow \infty$.*

Demonstração: Observe que os pontos que estão em E são os pontos tais que $\dot{V}(x)$ existe e é nulo. Para $x \in W$ sabemos que a derivada existe pois V é diferenciável em W . Para os pontos em $\partial W - W$ consideramos a derivada como limite lateral.

Seja $\phi_t(x)$ uma solução limitada de (2.1) que permaneça em W . Conforme o Lema 2.12, basta mostrarmos que $L_\omega(x) \subseteq M$. Tomemos então $y \in L_\omega(x)$ (a existência de tal

¹ $\phi_t(x) \in W$ para todo $t \geq 0$.

y é garantida pela Proposição 2.11). Pela definição de conjunto ω -limite existe uma sequência $t_n \rightarrow \infty$ tal que $\lim_{n \rightarrow \infty} \phi_{t_n}(x) = y$. Como $\phi_t(x)$ permanece em W , a sequência $y_n := \phi_{t_n}(x) \in W$ e, assim, $y \in \overline{W}$. Sendo V uma função de Lyapunov, temos que V é contínua em y ou $\lim_{n \rightarrow \infty} V(x_n) = +\infty$ para qualquer sequência $x_n \in W$ tal que $x_n \rightarrow y$. Suponhamos que o segundo caso ocorra. Como $\phi_{t_n}(x) \in W$ e $\phi_{t_n}(x) \rightarrow y$, devemos ter

$$\lim_{n \rightarrow \infty} V(\phi_{t_n}(x)) = \infty.$$

Mas isto é absurdo pois V é decrescente ao longo das trajetórias em W . Logo V é contínua em y . Então

$$\lim_{n \rightarrow \infty} V(\phi_{t_n}(x)) = V(y).$$

Como $V(\phi_t(x))$ é monótona não crescente (pois $\dot{V}(x) \leq 0$), a expressão acima implica que

$$\lim_{t \rightarrow \infty} V(\phi_t(x)) = c = V(y).$$

Mas isto vale para qualquer $y \in L_\omega(x)$, donde $V(y) = c$ para todo $y \in L_\omega(x)$.

Vejamus que $y \in E$. Como $\Omega = R^m$ temos que $L_\omega(x) \cap \Omega = L_\omega(x)$ e, pela Proposição 2.11, $L_\omega(x)$ é invariante. Assim $\phi_t(y) \in L_\omega(x)$, donde $V(\phi_t(y)) = c$ para todo $t \geq 0$. Logo $\frac{dV(y(t))}{dt} = 0$ e $y \subseteq E$. Como tomamos um $y \in L_\omega(x)$ qualquer, segue que $L_\omega(x) \subseteq E$. Disso e do fato de $L_\omega(x)$ ser invariante segue que $L_\omega(x) \subset M$. ■

Teorema 2.15 (Teorema de estabilidade de Lagrange). *Suponhamos que exista uma função escalar V em um conjunto $A \subseteq \Omega$ positivamente invariante satisfazendo:*

1. V é de classe C^1 em A ;
2. $V(x) > 0$ para todo $x \in A$;
3. $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in A$; e
4. $V(x) \rightarrow \infty$ se $\|x\| \rightarrow \infty$.

Então toda solução de (2.1) com condição inicial em A é limitada no tempo para $t \geq 0$.

Demonstração: Seja $\phi_t(x)$ uma solução de (2.1) com $\phi_0(x) \in A$. Como A é positivamente invariante temos $\phi_t(x) \in A$ para todo $t \geq 0$. Tomemos $l = V(\phi_0(x))$, que será positivo pela hipótese (1). Pela hipótese (3), sabemos que existe $r > 0$ tal que $V(x) > l$ sempre que $\|x\| \geq r$. Como W é não crescente ao longo das trajetórias, teremos que $V(\phi_t(x)) \leq l$ para todo $t > 0$, o que garante que $\|\phi_t(x)\| < r$ para todo $t > 0$. ■

2.3.1 Candidata à Função de Lyapunov

Note que, se construirmos uma função V , definida no fecho de um conjunto positivamente invariante W , que seja de Lyapunov e que satisfaça as hipóteses do Teorema de estabilidade de Lagrange, então teremos que toda solução com condição inicial em W aproxima-se do maior conjunto positivamente invariante contido no conjunto onde $\dot{V}(x)$ é nula. De fato, se V satisfaz as hipóteses do Teorema de estabilidade de Lagrange, então toda solução que inicia em W é limitada. Como W é invariante e V é função de Lyapunov, o Teorema de LaSalle garante que toda solução que inicia em W deve aproximar-se do maior conjunto positivamente invariante contido em E . Observe ainda que, se além disso tivermos que o único conjunto positivamente invariante em E for justamente um ponto de equilíbrio, teremos que W estará contido na bacia de atração deste ponto de equilíbrio.

O objetivo desta seção será construir uma função V que satisfaça as condições (i) e (ii) de uma função de Lyapunov e as hipóteses (1), (2) e (4) do Teorema de Lagrange, considerando a equação diferencial ordinária (2.1) definida em $\Omega = \mathbb{R}^m$. Com isto, para provar a estabilidade global e assintótica de um ponto de equilíbrio bastará mostrar que o conjunto W é positivamente invariante, que $\dot{V}(x) \leq 0$ e que o único conjunto positivamente invariante em E (do Teorema de LaSalle) é o ponto de equilíbrio em questão.

Apesar das equações diferenciais ordinárias que questão estarem definidas em \mathbb{R}^m , do ponto de vista biológico estaremos interessados no seu comportamento em $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$, isto é, no octante não negativo de \mathbb{R}^m . Seja $(x_1^*, x_2^*, \dots, x_m^*) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^m$ um ponto de equilíbrio da equação diferencial ordinária em questão. Consideremos o conjunto A da hipótese do Teorema de Lagrange como $\mathbb{R}_{>0}^m - \{(x_1^*, x_2^*, \dots, x_m^*)\}$, onde $\mathbb{R}_{>0}^m = \{(x_1, \dots, x_m) \in \mathbb{R}^m; x_i > 0 \forall i = 1, \dots, m\}$, e o conjunto W da definição de função de Lyapunov como $\mathbb{R}_{>0}^m$. Construiremos então uma função V definida em $\overline{W} = \mathbb{R}_{\geq 0}^m$. Para facilitar, construamos antes uma função auxiliar g . Seja x^* um número fixado não negativo. Definamos $g : \mathbb{R}_{\geq 0} \rightarrow \mathbb{R}$ por

$$\begin{cases} x - x^* \ln \frac{x}{x^*} & \text{se } x^* \text{ e } x \neq 0; \\ x & \text{se } x = 0. \end{cases} \quad (2.6)$$

Lema 2.16. *A função g definida em (2.6) é estritamente positiva em $\mathbb{R}_{>0}$. Além disso*

$$\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \infty.$$

Demonstração: Se $x^* = 0$, então $g(x) = x > 0$ para todo $x \in \mathbb{R}_{>0}$. Além disso é imediato que

$$\lim_{x \rightarrow \infty} g(x) = \lim_{x \rightarrow \infty} x = \infty.$$

Se $x^* > 0$, então temos

$$\frac{dg}{dx}(x) = 0 \Leftrightarrow 1 - \frac{x^*}{x} = 0 \Leftrightarrow x = x^*.$$

Mas $g(x^*) = x^* - \ln(1) = x^* > 0$. Logo o único ponto de mínimo de g é x^* e g é positiva em seu ponto de mínimo, portanto, g é estritamente positiva em $\mathbb{R}_{>0}$. Além disso

$$\lim_{y \rightarrow \infty} (y - \ln y) = \lim_{y \rightarrow \infty} (\ln(e^y) - \ln y) = \lim_{y \rightarrow \infty} \ln \left(\frac{e^y}{y} \right) = \ln \left(\lim_{y \rightarrow \infty} \frac{e^y}{y} \right) = +\infty$$

pois

$$\lim_{y \rightarrow \infty} \frac{e^y}{y} = +\infty.$$

Portanto $y - \ln(y) \rightarrow \infty$ quando $y \rightarrow \infty$, assim $x^*(x/x^* - \ln(x/x^*)) \rightarrow \infty$, ou ainda $g(x) \rightarrow \infty$ quando $x \rightarrow \infty$. ■

Definamos agora a função V . Sejam $(x_1^*, \dots, x_m^*) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^m$ um ponto de equilíbrio fixado da equação diferencial ordinária (2.1), $M = \{1, 2, \dots, m\}$, $I = \{i \in M; x_i^* \neq 0\}$, θ_i constantes positivas e $g_{x_i^*}$ a função definida acima para a constante x_i^* se $i \in I$ e $g_{x_i^*}(x_i) = x_i$ se $i \in M - I$. V é definida por

$$\begin{aligned} V : \quad \mathbb{R}_{\geq 0}^m &\longrightarrow \mathbb{R} \\ (x_1, x_2, \dots, x_m) &\longmapsto \sum_{i=1}^m \theta_i g_{x_i^*}(x_i). \end{aligned} \quad (2.7)$$

Teorema 2.17. *A função V definida em (2.7) possui as seguintes propriedades:*

- (I) $V((x_1, \dots, x_m)) > 0$ para todo $(x_1, \dots, x_m) \in \mathbb{R}_{>0}^m - \{(x_1^*, x_2^*, \dots, x_m^*)\}$;
- (II) V é C^1 em $\mathbb{R}_{>0}^m$;
- (III) Seja $x_n = (x_{1n}, x_{2n}, \dots, x_{mn}) \in \mathbb{R}_{>0}^m$ uma sequência qualquer tal que $\|x_n\| \rightarrow \infty$ quando $n \rightarrow \infty$, então $\lim V(x_n) = \infty$ para $n \rightarrow \infty$;
- (IV) Seja x um ponto da fronteira de $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ e x_n uma sequência qualquer de pontos de $\mathbb{R}_{>0}^m$ tal que $x_n \rightarrow x$, então $\lim V(x_n) \rightarrow \infty$ ou V é contínua em x ;
- (V) a derivada temporal de V ao longo das soluções será

$$\dot{V}(x) = \sum_{i=1}^m \theta_i \dot{x}_i \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i} \right).$$

Demonstração:

- (I) Mostremos que cada parcela é estritamente positiva, então a soma também será. Se $x_i^* > 0$, então, pelo Lema 2.16, temos que $x_i - x_i^* \ln(x_i/x_i^*) - x_i^*$ é estritamente

positivo. Como θ_i é positivo, segue

$$\theta_i \left[x_i - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*} - x_i^* \right] > 0.$$

Se $x_i^* = 0$, então temos que verificar que a i -ésima parcela é positiva apenas para $x_i > 0$ (pois estamos excluindo o ponto de equilíbrio). Mas, neste caso, a i -ésima parcela será $\theta_i(x_i - x_i^*) = \theta_i x_i > 0$. Portanto V é estritamente positiva em $\mathbb{R}_{>0}^m - \{(x_1^*, x_2^*, \dots, x_m^*)\}$.

- (II) Como soma de funções C^1 também é C^1 e cada termo $\theta_i [x_i - x_i^* \ln(x_i/x_i^*) - x_i^*]$ ou $\theta_i [x_i - x_i^*]$ é C^1 em $\mathbb{R}_{>0}^m$, segue que V é C^1 em $\mathbb{R}_{>0}^m$.
- (III) Observe que, se $\|x_n\| \rightarrow \infty$, então ao menos uma coordenada $x_{in} \rightarrow \infty$. Então, pelo Lema 2.16, a i -ésima parcela de V tende a ∞ . Como as parcelas são todas positivas, devemos ter $\lim V(x_n) = \infty$ para $n \rightarrow \infty$.
- (IV) Se x_n é uma sequência que se aproxima de um ponto da fronteira de Ω , devemos ter que, para alguma coordenada, a sequência $x_{in} \rightarrow 0$ quando $n \rightarrow \infty$, caso contrário o ponto x não estaria na fronteira. Mas, se $x_i^* > 0$:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \left[x_{in} - x_i^* \ln \frac{x_{in}}{x_i^*} - x_i^* \right] = \infty$$

(conta análoga a feita no Lema 2.16), donde teremos $\lim V(x_n) \rightarrow \infty$. Se $x_i^* = 0$ para todas as coordenadas que se aproximam de zero, teremos

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \theta_i [x_{in} - x_i^*] = 0 = \theta_i [0 - x_i^*]$$

para todas as coordenadas que se aproximam de zero. Como para as coordenadas que não se aproximam de zero temos a continuidade naquele termo, segue que, neste caso, V é contínua em x .

- (V) Observe que, se $x_i^* > 0$, então

$$\frac{d}{dt} \theta_i \left[x_i - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*} - x_i^* \right] = \theta_i \left[\dot{x}_i - x_i^* \frac{\dot{x}_i}{x_i^*} \frac{x_i^*}{x_i} \right] = \theta_i \dot{x}_i \left[1 - \frac{x_i^*}{x_i} \right].$$

Se $x_i^* = 0$, então

$$\frac{d}{dt} \theta_i [x_i - x_i^*] = \theta_i \dot{x}_i = \theta_i \dot{x}_i \left[1 - \frac{0}{x_i} \right].$$

■

Proposição 2.18. *Consideremos a equação diferencial ordinária (2.1) definida em $\Omega = \mathbb{R}^m$ e suponhamos que $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ é um conjunto positivamente invariante por (2.1). Se a função escalar V definida na Proposição 2.17 satisfaz $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^m$, então toda solução de (2.1) com condições iniciais no interior de $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ se aproxima do maior subconjunto invariante de $E = \{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^m; \dot{V}(x) = 0\}$.*

Demonstração: Devido as propriedades (II) e (IV) da Proposição 2.17 e a hipótese $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^m$, temos que a função V satisfaz as hipóteses do Teorema de LaSalle 2.14 e, portanto, toda solução limitada que inicia em $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ se aproxima do maior subconjunto invariante de $\{x \in \mathbb{R}_{\geq 0}^m; \dot{V}(x) = 0\}$. Vejamos que toda solução que inicia em $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ é limitada. Das propriedades (I), (II) e (III) da Proposição 2.17, da hipótese $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo x em $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ e de $A = \mathbb{R}_{\geq 0}^m - x^* \in \Omega$, temos que V satisfaz as hipóteses do Teorema de Lagrange 2.15. Logo, toda solução que inicia em A é limitada. O único ponto que pode estar no interior de $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ e não estar em A , é o ponto x^* e, como este ponto é de equilíbrio, a solução que se iniciar nele será limitada, donde toda solução que inicia no interior de $\mathbb{R}_{\geq 0}^m$ é limitada. ■

Outros Resultados

Os resultados abaixo serão utilizados para demonstrar que as funções na forma de V (escolhidas conforme o modelo em questão) irão satisfazer a hipótese da Proposição 2.18.

Lema 2.19 (Desigualdade entre as médias Aritmética e Geométrica). *Sejam x_1, x_2, \dots, x_m números não negativos. Então*

$$x_1 + \dots + x_m \geq n \sqrt[n]{x_1 x_2 \dots x_m}.$$

A igualdade será válida se, e somente se, $x_1 = x_2 = \dots = x_m$.

A demonstração pode ser feita utilizando multiplicadores de Lagrange ([16], pg 94).

Proposição 2.20. *Sejam λ, β, d e η constantes positivas e $x^* = \lambda/(d\eta)$. Temos então que*

$$\lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* \leq \lambda \left(1 - \frac{1}{\eta}\right) + \lambda \frac{x^*}{x} \left(\frac{1}{\eta} - 1\right)$$

para todo $x > 0$, sendo a igualdade válida se, e somente se, $x = x^$.*

Demonstração: Temos

$$\begin{aligned}\lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* &= \lambda - dx - \lambda \frac{x^*}{x} + dx^* + dx^* - \frac{\lambda x^*}{x\eta} - dx^* + \frac{\lambda x^*}{x\eta} \\ &= dx^* \left(2 - \frac{x}{x^*} - \frac{\lambda}{d\eta x} \right) + \lambda - \lambda \frac{x^*}{x} - dx^* + \frac{\lambda x^*}{x\eta} \\ &= dx^* \left(\frac{2x^*x - x^2 - x^{*2}}{x^*x} \right) + \lambda \left(1 - \frac{1}{\eta} \right) + \lambda \frac{x^*}{x} \left(\frac{1}{\eta} - 1 \right)\end{aligned}$$

Mas, $2x^*x - x^2 - x^{*2} = -(x^* - x)^2 \leq 0$ sendo a igualdade válida se, e somente se, $x = x^*$.

Como $dx^* > 0$, segue o resultado. ■

Observe que, se $\eta = 1$ teremos que

$$\lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* \leq \lambda \left(1 - \frac{1}{1} \right) + \lambda \frac{x^*}{x} \left(\frac{1}{1} - 1 \right) = 0.$$

Capítulo 3

Dinâmica do Vírus *in Vivo*

A compreensão do comportamento da dinâmica viral a longo prazo pode contribuir significativamente para o combate de doenças causadas por vírus. Neste quesito a matemática tem sido uma forte aliada da área médica. Uma das maneiras de obter informações sobre esta dinâmica é a análise qualitativa dos sistemas de equações diferenciais ordinárias que a modelam. Usando a teoria de estabilidade de Lyapunov podemos provar propriedades de estabilidade global para os pontos de equilíbrio do sistema. Isto nos permite conhecer as condições sobre as quais a infecção viral irá persistir no organismo, não dependendo da condição inicial da dinâmica.

Neste capítulo abordamos a dinâmica de um vírus *in vivo* desconsiderando a possibilidade de variação antigênica. Iniciamos a Seção 3.1 modelando a dinâmica de uma determinada célula do organismo na ausência do agente infeccioso. Para tal consideramos que o organismo procura manter a concentração de cada tipo celular constante. Comparamos as equações que modelam a dinâmica viral propostas por Nowak & Bangham [19] e por Nelson & Perelson [17], para então optar pela primeira.

Em seguida descrevemos a dinâmica básica do vírus, isto é, a dinâmica que considera a interação entre as células suscetíveis a este vírus, as células infectadas e os vírions. Esta modelagem foi proposta por Martin Nowak & Charles R. M. Bangham [19]. A análise global deste modelo foi feita por Korobeinikov [11] usando a teoria de Lyapunov, o que detalhamos nesta mesma seção.

Na Seção 3.2 acrescentamos à dinâmica a ação do sistema imunológico, o que irá dificultar a infecção viral. Esta modelagem também foi proposta por Nowak & Bangham [19]. Podemos ver este modelo como um caso particular do modelo para a dinâmica com variações antigênicas, no caso em que existe apenas uma cepa do vírus. Assim, a análise decorre como caso particular dos resultados apresentados por M. Souza & J. P. Zubelli [25]. Optamos por detalhar a análise para esta dinâmica e usamos esta demonstração para estender o resultado para n variações antigênicas (o que será apresentado no Capítulo 5).

Considerando o modelo básico de Nowak & Bangham (Seção 3.1), Korobeinikov [11] propõe um modelo para a dinâmica viral que inclui o período de latência (mas sem consi-

derar a resposta do sistema imunológico) e comenta a possibilidade de provar resultados similares ao modelo básico utilizando também a teoria de estabilidade de Lyapunov. Descrevemos a modelagem desta dinâmica bem como a análise do modelo na Seção 3.3.

Como contribuição original deste trabalho, apresentamos na Seção 3.4 a análise completa de um modelo para a dinâmica viral que inclui tanto o período de latência como a resposta do sistema imunológico.

A análise de cada um dos modelos citados acima consiste essencialmente de três etapas, sendo que a teoria de Estabilidade de Lyapunov é utilizada para demonstrar a terceira etapa.

1ª Etapa: Provar a positividade do sistema de equações diferenciais ordinárias, o que garante a interpretação biológica do modelo visto que não existem concentrações negativas de nenhuma das variáveis em questão.

2ª Etapa: Encontrar os pontos de equilíbrio do sistema.

3ª Etapa: Detalhar sobre quais condições cada um dos pontos de equilíbrio será globalmente assintoticamente estável.

Formalmente, a positividade está descrita na proposição abaixo, cuja demonstração será omitida pois o resultado para as equações diferenciais ordinárias apresentadas neste trabalho seguem como caso particular da Proposição 5.17.

Proposição 3.1. *Seja $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^m$ uma solução da Equação Diferencial Ordinária em questão, tal que $\phi_{t_0} = (x_0, w_0^i, y_0^i, v_0^i, z_0^i) \in \mathbb{R}_{>0}^m$. Então $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^m$ para todo instante $t \geq t_0$.*

Algumas relações entre os parâmetros dos sistemas modelados são de extrema importância pois irão influenciar diretamente se o modelo tenderá a um equilíbrio livre de infecção ou não. Tais relações são:

R_0 - Taxa Básica de Reprodução do Vírus: número secundário de vírus originados de um vírus primário introduzido numa população que consiste somente de indivíduos suscetíveis.

R_I - Taxa Básica de Reprodução do Vírus na Presença da Resposta do Sistema Imunológico: número secundário de vírus originados de um vírus primário introduzido numa população que consiste somente de indivíduos suscetíveis e cuja concentração de células de defesa é a do equilíbrio endêmico (desde que essa não seja nula).

I_0 - Taxa Básica de Ataque: definimos esta taxa com base nas taxas de reprodução da seguinte maneira $I_0 = \frac{R_0}{R_I - 1}$.

P_0 - Taxa de Redução do Vírus: é o fator com o qual a concentração do vírus diminui na presença da resposta imune com relação à concentração do vírus na ausência da resposta imune. Isto é, a concentração no equilíbrio endêmico de vírions na presença da resposta imune (\widehat{v}) deverá ser $1/P_0$ a concentração no equilíbrio endêmico na ausência da resposta imune (\widetilde{v}): $\widehat{v} = \frac{\widetilde{v}}{P_0}$, donde $P_0 = \frac{\widetilde{v}}{\widehat{v}}$.

A taxa básica de reprodução do vírus R_0 reflete a infecciosidade do vírus, enquanto a taxa básica de reprodução do vírus na presença da resposta do sistema imunitário R_I reflete a eficiência do sistema imunológico em reduzir esta infecciosidade. Desta forma, quanto menor for o valor de R_I em relação ao valor de R_0 , melhor será a defesa do organismo. Sendo assim I_0 reflete a taxa de defesa do organismo. Intuitivamente seria razoável definir I_0 como $\frac{R_0}{R_I}$, mas devido a frequência com que a constante $\frac{R_0}{R_I-1}$ aparece na análise preferimos defini-la da forma acima.

3.1 Dinâmica Básica

Antes de detalharmos o modelo básico, proposto por Nowak & Bangham [19], apresentamos algumas observações com respeito a modelagem da dinâmica das células suscetíveis na ausência do agente infeccioso. Sabemos que o organismo procura manter a concentração de cada tipo celular próxima a uma constante λ . Se a taxa média com que as células morrem é dx , então a taxa de variação de células suscetíveis no organismo, de acordo com o tempo, será:

$$\dot{x} = \lambda - dx \quad (3.1)$$

onde $x : [0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}$ denota a concentração de células suscetíveis no instante t .

Nelson & Perelson [17] consideram ainda a produção de novas células depende da concentração de células já existente. Assim a equação da dinâmica celular será

$$\dot{x} = \lambda - dx + px \left(1 - \frac{x}{x_{max}}\right)$$

que corresponde a um crescimento logístico. Analisando as duas possibilidades verifica-se que ambas possuem um comportamento qualitativo similar, isto é, ambas terão um único ponto de equilíbrio com significado biológico e este será assintoticamente estável. O valor deste ponto de equilíbrio é justamente a concentração de células que o organismo procura manter.

Para compreender um pouco melhor, observemos que a solução da equação diferencial ordinária (3.1), com condição inicial x_0 , é dada por

$$x(t) = e^{-dt} \left(x_0 - \frac{\lambda}{d}\right) + \frac{\lambda}{d}.$$

Assim, se a quantidade inicial for $x_0 = \lambda/d$, então a solução permanecerá constante ao longo do tempo: $x(t) = \lambda/d$ (trajetória vermelha no gráfico). Se a quantidade inicial for x_0 inferior a λ/d , então o organismo produzirá células se aproximando rapidamente (exponencialmente) da quantidade λ/d (trajetórias em azul). Se a quantidade inicial for superior a λ/d , então o organismo destruirá as células excedentes de forma que a quantidade de células se aproxime de λ/d (trajetórias em verde).

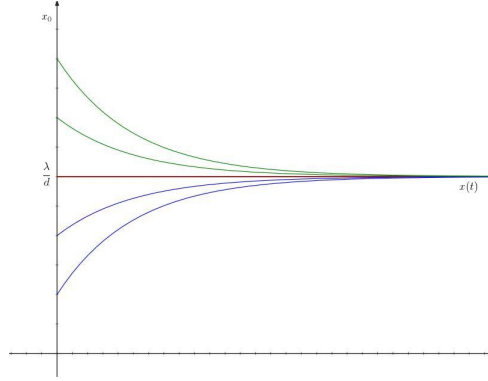


Figura 3.1: *Soluções de $\dot{x} = \lambda - dx$.*

Por outro lado, o ponto de equilíbrio da equação diferencial ordinária $\dot{x} = \lambda - dx + px(1 - x/x_{max})$ será zero somente se

$$x^* = \frac{x_{max}}{2p} \left[p + d \pm \sqrt{(p + d)^2 + \frac{p\lambda}{x_{max}}} \right].$$

Como $p + d < \sqrt{(p + d)^2 + \frac{p\lambda}{x_{max}}}$, segue que o único ponto de equilíbrio com significado biológico será

$$x^* = \frac{x_{max}}{2p} \left[p + d + \sqrt{(p + d)^2 + \frac{p\lambda}{x_{max}}} \right].$$

Com base na derivada de $x(t)$, obtemos que o gráfico das soluções de $\dot{x} = \lambda - dx + px(1 - \frac{x}{x_{max}})$ devem ter uma forma bastante similar a da Figura 3.1.

Como as equações propostas por Nowak & Bangham [19] e por Nelson & Perelson [17] descrevem um comportamento similar optamos por utilizar a Equação (3.1) pela simplicidade.

A constante $\frac{1}{d}$ representa o tempo médio de vida de cada célula visto que podemos considerar o número médio de mortes no instante t como o número de células neste instante dividido pelo tempo médio de vida de cada célula. Isto é $dx = x/\text{tempo médio de vida}$.

Detalhamos agora o modelo básico de dinâmica de vírus de Martin Nowak & Charles R. M. Bangham que, além da concentração das células suscetíveis $x(t)$, considera também a concentração de células infectadas $y(t)$ e de vírions $v(t)$. Neste modelo é assumido que

- Células suscetíveis encontram vírions e passam a ser células infectadas;

- A taxa de produção de células infectadas é proporcional a concentração (ou densidade) de células suscetíveis e vírions livres;
- Vírions são produzidos por células infectadas (pois estes dependem das células infectadas para se replicarem);
- O tempo médio de vida das células suscetíveis, infectadas e dos vírions é constante.

Observe que com isto, estamos deixando de lado que células infectadas possam ser produzidas pela divisão celular, o que é coerente com a escolha da Equação (3.1). A figura abaixo resume estas considerações

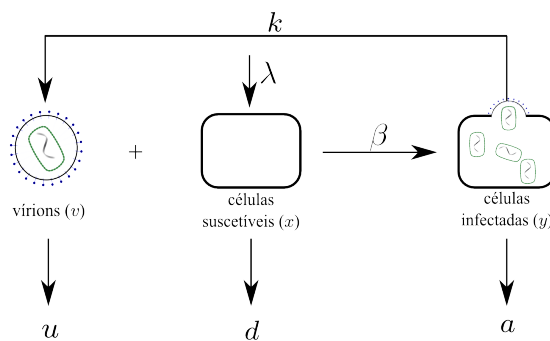


Figura 3.2: *Dinâmica básica do vírus.*

A variação na concentração das células suscetíveis será descrita pela Equação (3.1) com o acréscimo de termo negativo referente as células que deixam de ser suscetíveis por terem sido infectadas. Como a taxa com que os vírus infectam as células é proporcional à quantidade de vírus e à quantidade de células suscetíveis, será descrita por βxv . Logo, a equação que descreve a variação das células suscetíveis será

$$\dot{x} = \lambda - dx - \beta xv.$$

A constante β descreve a infecciosidade do vírus incluindo a taxa com que os vírions encontram as células suscetíveis (considerando as células e os vírions uniformemente distribuídos na corrente sanguínea), a taxa de penetração e a probabilidade de sucesso da infecção. A princípio estamos considerando que as células já infectadas não serão reinfectadas, mas podemos interpretar a reinfecção como uma infecção mal sucedida, de forma que este caso é englobado por β .

A variação da quantidade de células infectadas dependerá da taxa com que as células suscetíveis foram infectadas, o que descrevemos acima, e da taxa de mortalidade das células infectadas ay . Da mesma forma que concluímos que $1/d$ é o tempo médio de vida das células suscetíveis, podemos concluir que $1/a$ é o tempo médio de vida das células

infectadas. Assim

$$\dot{y} = \beta xv - ay.$$

Conforme as considerações feitas acima, a taxa de novos vírions será proporcional a quantidade de células infectadas, o que denotamos por ky . A variação na concentração de vírions terá ainda um termo negativo devido a mortalidade dos vírions u^*v e outro devido ao vírions que infectaram células suscetíveis βxv .

$$\dot{v} = ky - u^*v - \beta xv.$$

Se x_0 denota a concentração inicial de células suscetíveis e x_{min} o mínimo entre x_0 e λ/d , pelas considerações acima temos $\beta xv \geq \beta x_{min}v$. Logo $\dot{v} \geq ky - u^*v - \beta x_{min}v = ky - (u^* - \beta x_{min})v$. Desta forma é razoável simplificar a equação de \dot{v} para

$$\dot{v} = ky - uv$$

onde $u = u^* - \beta x_{min}$.

A dinâmica em questão é modelada pelo seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias não linear:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv \end{cases} \quad (3.2)$$

onde as constantes são todas positivas.

O quadro seguinte resume o significado dos parâmetros do sistema.

Parâmetro	Descrição	Unidade (SI)
x	concentração de células suscetíveis	mol/m^3
y	concentração de células infectadas	mol/m^3
v	concentração de vírions	mol/m^3
λ	taxa de produção de células suscetíveis	$mol/(m^3s)$
β	infecciosidade do vírus	$m^3/(mols)$
$1/d$	tempo médio de vida das células suscetíveis	s
$1/a$	tempo médio de vida das células infectadas	s
$1/u$	tempo médio de vida dos vírions	s
k	taxa de vírions gerados por célula infectada	s^{-1}

Conforme observado por Leenheer & Smith [14] o modelo acima não considera a redução dos vírions que infectaram as células, isto é, na equação de \dot{v} o termo $-\beta xv$ é omitido. Isto é devido ao fato de que a concentração de vírus é muito superior a de células suscetíveis, de forma que o termo $-\beta xv$ torna-se pouco relevante na variação dos vírions.

Análise do Modelo

O Modelo (3.2) foi estudado numericamente por Nowak, Bangham, Bonhoeffer & May [19, 2, 20]. Os resultados de positividade e limitação podem ser encontrado no trabalho de Pastore [22]. Provas matemáticas sobre propriedades de estabilidade local foram dadas por Pastore [22] usando o critério de Routh-Hurwitz e sobre propriedades de estabilidade global por Korobeinikov [11], em 2004, usando funções de Lyapunov (resultado que detalhamos adiante).

Pontos de Equilíbrio

Para este modelo teremos apenas a taxa básica de reprodução do vírus.

- Taxa Básica de Reprodução do Vírus:

Temos que R_0 é o número secundário de vírus originados de um vírus primário introduzido numa população que consiste somente de indivíduos suscetíveis. Note que cada célula infectada dará origem a k/a vírus secundários, pois a célula produz vírus a uma taxa k e seu tempo médio de vida é $1/a$. Precisamos então averiguar quantas células infectadas secundárias são originadas a partir de um vírus quando as células são todas suscetíveis. Se x é o número de células suscetíveis, então $\beta x/u$ será a quantidade de células secundárias infectadas, pois βx é a taxa com que as células são infectadas por vírus presente e $1/u$ é o tempo médio de vida de um vírus. Como a população de células primárias constitui-se somente de células suscetíveis e considerando que o sistema está em equilíbrio antes da presença do vírus, temos $x = \lambda/d$. Assim

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k}{dau}.$$

Teorema 3.2. *O Sistema (3.2) possui dois pontos de equilíbrios dados por*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right) e \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0}, \frac{du}{\beta k}(R_0 - 1), \frac{d}{\beta}(R_0 - 1) \right). \end{aligned}$$

Demonstração: Resolvamos o sistema

$$\begin{cases} \lambda - dx - \beta xv &= 0 \\ \beta xv - ay &= 0 \\ ky - uv &= 0 \end{cases}$$

Da última equação segue que $y = uv/k$. Se $v = 0$ então $y = 0$ e da primeira equação temos $x = \lambda/d$ o que determina o ponto de equilíbrio X_1 . Se $v \neq 0$ temos que $y = uv/k$ e a segunda equação determinam $x = au/(k\beta) = \lambda/(dR_0)$. Usando o valor encontrado de x na primeira equação obtém-se $v = d/\beta(R_0 - 1)$ e, de $y = uv/k$, tem-se $y = du/(\beta k)(R_0 - 1)$. Os valores de x , y e v encontrados determinam o ponto X_2 . ■

Estabilidade das Soluções

Lema 3.3. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.2) contido em*

$$E = \{X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3; \mu_i \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^3$$

é o ponto de equilíbrio X_1 .

Demonstração: Se $A \subseteq E$ é um conjunto positivamente invariante por (3.2), então qualquer vetor w ortogonal aos vetores diretores de E deverá ser ortogonal também ao vetor derivada das soluções que iniciem em A . Em particular $e_1 = (1, 0, 0)$ é ortogonal a $e_2 = (0, 1, 0)$ e a $e_3 = (0, 0, 1)$. Então para todo ponto $(x, y, v) \in A$ devemos ter

$$\left\langle \frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v), (1, 0, 0) \right\rangle = 0. \quad (3.3)$$

Como $(x, y, v) \in A \subset E$ e $\phi_t(x, y, v)$ é solução de (3.2) temos

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\phi_t(x^*, y, v) &= (\lambda - dx^* - \beta x^* v, \beta x^* v - ay, ky - uv) \\ &= \left(-\beta \frac{\lambda}{d} v, \beta \frac{\lambda}{d} v - ay, ky - uv \right) \end{aligned}$$

onde x^* denota λ/d . Logo (3.3) garante

$$-\beta \frac{\lambda}{d} v = 0 \Rightarrow v = 0.$$

Assim A deverá estar contido no conjunto $\{X_1 + \mu_2 e_2\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^3$. Novamente devemos ter que qualquer vetor w ortogonal ao vetor diretor deste conjunto, e_2 , deve ser ortogonal ao vetor derivada das soluções que iniciem em A . Como e_3 é ortogonal a e_2 e

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x^*, y, 0) = (0, -ay, ky)$$

segue

$$\left\langle \frac{d}{dt}\phi_t(x^*, y, 0), (0, 0, 1) \right\rangle = 0 \Rightarrow ky = 0 \Rightarrow y = 0.$$

Portanto o único conjunto positivamente invariante por (3.2) contido no conjunto E é o ponto de equilíbrio X_1 . ■

Lema 3.4. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.2) contido em*

$$E = \left\{ X_2 + \mu \left(0, \frac{y^*}{v^*}, 1 \right); \mu \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^3$$

é o ponto de equilíbrio X_2 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, y^*, v^*) = X_2$ e $A \in E$ um conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.2). Como e_1 é ortogonal ao vetor diretor de E , $(0, y^*/v^*, 1)$, então e_1 deverá ser ortogonal também ao vetor derivada das soluções que iniciem em A . Então para todo ponto $(x, y, v) \in A$

$$\langle (1, 0, 0), \frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v) \rangle = 0.$$

Notemos que

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v) = \left(\lambda - dx^* - \beta x^*v, \beta x^*v - a \frac{y^*v}{v^*}, k \frac{y^*v}{v^*} - uv \right)$$

pois $\phi_t(x, y, v)$ é solução de (3.2) e $(x, y, v) \in A \subseteq E$. Assim

$$\left\langle (1, 0, 0), \left(\lambda - dx^* - \beta x^*v, \beta x^*v - a \frac{y^*v}{v^*}, k \frac{y^*v}{v^*} - uv \right) \right\rangle = 0$$

implica $\lambda - dx^* - \beta x^*v = 0$, ou ainda

$$v = \frac{\lambda - dx^*}{\beta x^*} = \frac{\lambda - \lambda/R_0}{\beta \lambda/(dR_0)} = (R_0 - 1) \frac{d}{\beta} = v^*.$$

Como $y = y^*v/v^*$, segue $y = y^*$. Portanto X_2 é o único conjunto positivamente invariante por (3.2) contido no conjunto E . ■

Teorema 3.5. *O Sistema (3.2) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^3 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:*

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0 \leq 1$,
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0 > 1$.

Demonstração: Observe que o ponto equilíbrio X_2 só estará em $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ quando $R_0 \geq 1$, enquanto o ponto equilíbrio X_1 sempre está na região de interesse. Seja (x^*, y^*, v^*) um dos pontos equilíbrio e consideremos a função escalar $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ definida por (2.7),

onde as constantes θ relativas as coordenadas x e y serão 1 enquanto a relativa a v será a/k . A Proposição 2.18 nos garante que basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ para que todas as soluções com condições iniciais em $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ se aproximam do maior subconjunto de $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3; \dot{V}(X) = 0\}$ que é positivamente invariante por (3.2). Com isso, mostraremos que tal conjunto só pode ser o ponto equilíbrio em questão. Observemos que, usando as propriedades da função V provadas na Proposição 2.17 e as Equações de (3.2) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) = & \lambda - dx - \beta xv - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* + \beta xv - ay - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* \\ & + ay - \frac{auv}{k} - \frac{ayv^*}{v} + \frac{auv^*}{k} \end{aligned}$$

ou ainda

$$\dot{V}(X) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* - \frac{auv}{k} - \frac{ayv^*}{v} + \frac{auv^*}{k}. \quad (3.4)$$

Provemos agora que, para cada um dos casos, $\dot{V}(X) \leq 0$ e, além disso, que o maior conjunto positivamente invariante em E será o ponto equilíbrio em questão.

(i) Consideremos $(x^*, y^*, v^*) = X_1$, assim $y^* = v^* = 0$. Por (3.4) e pela Proposição 2.20 temos

$$\dot{V}(X) \leq \beta vx^* - \frac{auv}{k} = \frac{\beta \lambda v}{d} - \frac{auv}{k} = \frac{auv}{k} \left(\frac{k\beta \lambda}{dau} - 1 \right) = \frac{auv}{k} (R_0 - 1).$$

Como $R_0 \leq 1$ e as constantes são todas positivas temos $\dot{V}(X) \leq 0$ para todo $x \neq x^*$ e $x, v > 0$. Além disso temos que $\dot{V}(X) = 0$ somente se $x = x^*$. Pelo Teorema de LaSalle 2.14 e pelo Lema 3.3 temos que X_1 é globalmente assintoticamente estável.

(ii) Consideremos agora $(x^*, y^*, v^*) = X_2$. Por (3.4) e pela Proposição 2.20 temos

$$\dot{V}(X) \leq \lambda - \frac{\lambda}{R_0} + \frac{\lambda x^*}{xR_0} - \lambda \frac{x^*}{x} + \beta vx^* - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* - \frac{auv}{k} - \frac{ayv^*}{v} + \frac{auv^*}{k}$$

sendo a igualdade válida se, e somente se, $x = x^*$. Como $(auv)/k = \beta x^* v$ e $auv^*/k = ay^*$, segue

$$\dot{V}(X) \leq \lambda - \frac{\lambda}{R_0} + \frac{\lambda x^*}{xR_0} - \lambda \frac{x^*}{x} - \frac{\beta xvy^*}{y} + 2ay^* - \frac{ayv^*}{v}.$$

Temos ainda que

$$\lambda - dx^* = ay^*, \quad -\lambda x^*/x + \lambda x^*/(R_0 x) = ay^* x^*/x \quad \text{e} \quad \beta = ay^*/(x^* v^*)$$

donde

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= 3ay^* - ay^* \frac{x^*}{x} - \frac{ay^* xvy^*}{x^*v^*y} - \frac{ayv^*}{v} \\
&= ay^* \left(3 - \frac{x^*}{x} - \frac{xvy^*}{x^*v^*y} - \frac{yv^*}{y^*v} \right) \\
&= ay^* \left(3 - \frac{x^{*2}v^*yy^*v + x^2v^2y^{*2} + y^2v^{*2}xx^*}{xx^*v^*yy^*v} \right).
\end{aligned}$$

Observe que $ay^* = \lambda(1 - 1/R_0) > 0$ pois $R_0 > 1$. Disso e do Lema 2.19 temos $\dot{V}(X) \leq 0$ sendo que a igualdade é válida se, e somente se, $x^* = x$ e

$$x^*x^*v^*yy^*v = xxvy^*y^*v = xx^*v^*yyv^*$$

ou ainda $x = x^*$ e $v^*y = y^*v$. Do Lema 3.4 concluimos que o maior conjunto invariante em

$$E = \left\{ (x, y, v) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3; x = x^* \text{ e } y = \frac{y^*v}{v^*} \right\}$$

é o próprio ponto equilíbrio X_2 . ■

3.2 Dinâmica Com Resposta Imune

Para este caso consideraremos também um modelo proposto por Martin Nowak & Charles R. M. Bangham [19]. Conforme visto no Capítulo 2, as ações do sistema imunológico que resultam na proteção de células suscetíveis podem ser consideradas como uma infecção mal sucedida, de forma que a constante β pode englobá-las. O sistema imunológico também irá produzir células que irão destruir células infectadas. Em nosso sistema isto representará uma redução na concentração de células infectadas. Esta redução deverá ser proporcional a quantidade de células infectadas e a quantidade de células de defesa (que denotaremos por z).

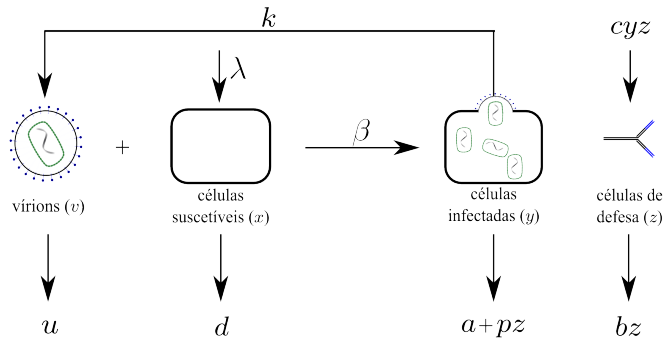


Figura 3.3: *Dinâmica do vírus com a resposta imune.*

Desta forma a única equação que terá alteração, com relação ao modelo anterior, será a equação referente a variação das células infectadas que terá um termo referente a destruição das células infectadas pelas células de defesa pyz . O modelo terá ainda uma equação a mais para descrever a variação da concentração de células de defesa que terá um termo positivo referente a produção de linfócitos cyz e um termo negativo referente a sua mortalidade bz :

$$\dot{z} = cyz - bz.$$

Consideramos a produção de células de defesa dependendo das quantidade de células infectadas e da sua própria concentração pois os linfócitos são produzidos devido a presença do vírus no organismo.

Assim, o sistema de equações diferenciais ordinárias que representa este modelo é dado por

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay - pyz \\ \dot{v} = ky - uv \\ \dot{z} = cyz - bz \end{cases} \quad (3.5)$$

Os novos parâmetros introduzidos são:

Parâmetro	Descrição	Unidade (SI)
z	concentração de células de defesa	mol/m^3
p	taxa de encontro entre cél. de defesa e cél. infectadas	$m^3/(mols)$
c	taxa de reprodução das células de defesa	$m^3/(mols)$
$1/b$	tempo médio de vida das células de defesa	s

Observe que, se $p = 0$ as três primeiras equações coincidem com o modelo anterior e a quarta equação não irá interferir na dinâmica do vírus. Se p não é nulo, então podemos tomar $\bar{z} = pz$ e teremos que

$$\dot{\bar{z}} = p\dot{z} = pcyz - pbz = cy\bar{z} - b\bar{z}.$$

Assim o Sistema (3.5) é equivalente ao sistema

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay - yz \\ \dot{v} = ky - uv \\ \dot{z} = cyz - bz \end{cases} \quad (3.6)$$

Análise do Modelo

Em [19], Nowak & Bangham apresentaram este modelo que foi estudado numericamente em [20] por Nowak & May. Pastore [22] provou a positividade e algumas propriedades de estabilidade local usando o critério de Routh-Hurwitz e Souza & Zubelli [25] provam as propriedades globais que estão detalhadas aqui.

Pontos de Equilíbrio

- Taxa Básica de Reprodução do Vírus:

Observe que R_0 não depende das células de defesa do organismo, de forma que teremos novamente

$$R_0 = \frac{\beta\lambda k}{dau}.$$

- Taxa Básica de Reprodução do Vírus na Presença da Resposta Imune:

Conforme calculado adiante, a concentração de células de defesa no equilíbrio endêmico onde $z \neq 0$ será

$$a \left(\frac{R_0}{1 + \frac{R_0}{\frac{c\lambda}{ab}}} - 1 \right).$$

Dessa equação e do tempo médio de vida das células infectadas ser $1/(a+z)$, onde z é o número de células de defesa, segue

$$R_I = \frac{\beta\lambda k}{du} \left[a + a \left(\frac{R_0}{1 + \frac{R_0}{\frac{c\lambda}{ab}}} - 1 \right) \right]^{-1} = \frac{\beta\lambda k}{dua} \left[\frac{R_0}{1 + \frac{R_0}{\frac{c\lambda}{ab}}} \right]^{-1} = 1 + \frac{R_0}{\frac{c\lambda}{ab}}.$$

Observe que, a definição de I_0 garante que podemos escrever R_I na forma

$$R_I = 1 + \frac{R_0}{I_0}.$$

- Taxa Básica de Defesa:

Da definição de I_0 e da expressão de R_I é fácil ver que

$$I_0 = \frac{c\lambda}{ab}.$$

- Taxa Básica de Redução do Vírus:

Usando os valores de v nos equilíbrios endêmicos calculados adiante temos

$$P_0 = \frac{\tilde{v}}{\hat{v}} = \frac{\frac{d}{\beta}(R_0 - 1)}{\frac{d}{\beta} \frac{R_0}{I_0}} = \left(1 - \frac{1}{R_0} \right) I_0.$$

Ou ainda,

$$P_0 = \frac{R_0 - 1}{R_I - 1}.$$

Teorema 3.6. *O Sistema (3.6) possui três pontos de equilíbrios dados por*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right), \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0}, \frac{du}{\beta k}(R_0 - 1), \frac{d}{\beta}(R_0 - 1), 0 \right) \text{ e} \\ X_3 &= \left(\frac{\lambda}{dR_I}, \frac{b}{c}, \frac{dR_0}{\beta I_0}, a \left[\frac{R_0}{R_I} - 1 \right] \right). \end{aligned}$$

Demonstração: Calculemos os pontos de equilíbrio de (3.6):

$$\left\{ \begin{array}{ll} (i) & \lambda - dx - \beta xv = 0 \\ (ii) & \beta xv - ay - yz = 0 \\ (iii) & ky - uv = 0 \\ (iv) & cyz - bz = 0 \end{array} \right.$$

Pela equação (iv) temos $z = 0$ ou $y = b/c$.

Se $z = 0$ recaímos no sistema calculado no Teorema 3.2, donde teremos duas possibilidades:

(a) $x = \lambda/d$ e $y = v = 0$ que é o ponto X_1 ;

(b) $x = \lambda/(dR_0)$, $y = du/(\beta k)(R_0 - 1) = \lambda/a(1 - 1/R_0)$ e $v = d/\beta(R_0 - 1)$, que é o ponto X_2 ;

Se $z \neq 0$ então teremos $y = b/c = \lambda/(aI_0)$. Da equação (iii) segue $v = k\lambda/(uaI_0)$, ou ainda, $v = dR_0/(\beta I_0)$. Substituindo o valor encontrado para v em (i) obtemos

$$x = \frac{\lambda}{d + \beta \frac{dR_0}{\beta I_0}} = \frac{\lambda}{d} \left(\frac{1}{1 + \frac{R_0}{I_0}} \right) = \frac{\lambda}{dR_I}.$$

Utilizando a equação (ii) concluímos que

$$\begin{aligned} z &= \frac{\beta xv - ay}{y} = \frac{\beta \frac{\lambda}{d} \left(\frac{1}{1 + R_0/I_0} \right) \frac{dR_0}{\beta I_0} - a \frac{\lambda}{aI_0}}{\frac{\lambda}{aI_0}} = \frac{\left(\frac{1}{1 + R_0/I_0} \right) R_0 - 1}{\frac{1}{a}} \\ &= a \left(\frac{R_0}{1 + R_0/I_0} - 1 \right) = a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \end{aligned}$$

■

Estabilidade das Soluções

Lema 3.7. *O único conjunto positivamente invariante por (3.6) contido em*

$$E = \left\{ X_2 + \mu_1(0, \frac{y^*}{v^*}, 1, 0) + \mu_4 e_4; \mu_i \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

é o ponto de equilíbrio X_2 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, y^*, v^*, z^*) = X_2$ e $A \in E$ um conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.6). Como $w_1 = (1, 0, 0, 0)$ é ortogonal aos vetores diretores de E devemos ter que, para todo ponto $(x, y, v, z) \in A$,

$$\langle (1, 0, 0, 0), \frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v, z) \rangle = 0.$$

Observe que

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v, z) = \left(\lambda - dx^* - \beta x^* v, \beta x^* v - a \frac{y^* v}{v^*} - y^* z, k \frac{y^* v}{v^*} - uv, c \frac{y^* v}{v^*} z - bz \right)$$

pois $\phi_t(x, y, v, z)$ é solução de (3.6) e $(x, y, v, z) \in A \subseteq E$. Logo

$$\left\langle (1, 0, 0, 0), \left(\lambda - dx^* - \beta x^* v, \beta x^* v - a \frac{y^* v}{v^*} - y^* z, k \frac{y^* v}{v^*} - uv, c \frac{y^* v}{v^*} z - bz \right) \right\rangle = 0$$

isto é, $\lambda - dx^* - \beta x^* v = 0$, o que garante $v = v^*$. Como $y = y^* v / v^*$, segue $y = y^*$. Observe que, como x^*, y^*, v^* e zero são as coordenadas do ponto de equilíbrio X_2 , temos que o vetor derivada ficará no forma

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v, z) &= (\lambda - dx^* - \beta x^* v^*, \beta x^* v^* - ay^* - z^* z, ky^* - uv^*, cy^* z - bz) \\ &= (0, -y^* z, 0, cy^* z - bz). \end{aligned}$$

Por outro lado, $w_2 = (0, 1, -y^*/v^*, 0)$ também é ortogonal aos vetores diretores, logo

$$\langle (0, 1, -y^*/v^*, 0), (0, -y^* z, 0, cy^* z - bz) \rangle = 0$$

ou seja, $yz = 0$, o que garante que $z = 0$. Portanto X_2 é o único conjunto positivamente invariante por (3.6) em E . ■

Lema 3.8. *O único conjunto positivamente invariante por (3.6) contido em*

$$E = \left\{ X_3 + \mu_1(0, \frac{u}{k}, 1, 0) + \mu_4 e_4; \mu_i \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

é o ponto de equilíbrio X_3 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, y^*, v^*, z^*) = X_3$ e $A \in E$ um conjunto positivamente invariante pelo sistema em questão, então devemos ter que os vetores $w_1 = (1, 0, 0, 0)$ e $w_2 = (0, 1, -u/k, 0)$ são ortogonais ao vetor derivada das soluções que iniciem em A :

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v, z) = \left(\lambda - dx^* - \beta x^* v, \beta x^* v - a \frac{y^* v}{v^*} - y^* z, k \frac{y^* v}{v^*} - uv, c \frac{y^* v}{v^*} z - bz \right).$$

A ortogonalidade com w_1 garante $\lambda - dx^* - \beta x^* v = 0$, ou ainda, $v = v^*$. Segue que

$$y = \frac{u}{k} v^* = \frac{u}{k} \frac{dR_0}{\beta I_0} = \frac{\lambda}{a I_0} = y^*.$$

Sendo assim, o vetor derivada ficará na forma

$$\frac{d}{dt}\phi_t(x, y, v, z) = (0, \beta x^* v - ay^* - y^* z, 0, cy^* z - bz).$$

Usando a ortogonalidade com w_2 obtemos

$$\langle (0, 1, -u/k, 0), (0, \beta x^* v - ay^* - y^* z, 0, cy^* z - bz) \rangle = 0$$

ou seja, $\beta x^* v - ay^* v/v^* - y^* z$, o que garante $z = z^*$. Portanto X_3 é o único conjunto positivamente invariante por (3.6) em E . ■

Teorema 3.9. *O Sistema (3.6) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:*

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0 \leq 1$;
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0 > 1$ e a taxa de redução do vírus $P_0 \leq 1$;
- (iii) X_3 se a taxa básica de reprodução $R_0 > 1$ e a taxa de redução do vírus $P_0 > 1$.

Demonstração: Observe que para $X_2 \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ é necessário $R_0 \geq 1$ e, para $X_3 \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ é necessário $R_0 \geq 1$ e $R_0/R_I \geq 1$, isto é, $R_0 \geq R_I$. Seja $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^4 \rightarrow \mathbb{R}$ a função definida por (2.7). Escolhamos as constantes θ_i relativas as coordenadas x e y como 1. Chamemos a constante θ relativa a coordenada v de Θ e escolhamos conforme o ponto equilíbrio. A constante θ relativa a coordenada z valerá $1/c$. Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em $\mathbb{R}_{\geq 0}^4$ e que o único subconjunto de $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante por (3.6) é o ponto equilíbrio em questão. Observemos que, usando as propriedades da função V provadas na Proposição 2.17 e as equações de (3.6)

temos

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) = & \lambda - dx - \beta xv - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* + \beta xv - ay - yz - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* + zy^* \\ & + \Theta ky - \Theta uv - \frac{\Theta kyv^*}{v} + \Theta uv^* + yz - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}\end{aligned}$$

ou ainda

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) = & \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - ay - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* + zy^* \\ & + \Theta ky - \Theta uv - \frac{\Theta kyv^*}{v} + \Theta uv^* - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}.\end{aligned}$$

Provemos agora que para cada um dos casos V satisfaz a terceira condição da definição de função de Lyapunov e, além disso, que o maior conjunto positivamente invariante em $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4; \dot{V}(X) = 0\}$ será o ponto equilíbrio em questão.

(i) Sejam $(x^*, y^*, v^*, z^*) = X_1$ e $\Theta = a/k$. Por (3.7) temos que, para todo (x, y, v, z) em $\mathbb{R}_{>0}^4 - \{X_1\}$

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - ay + ay - \frac{auv}{k} - \frac{bz}{c} \\ &\leq \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - \frac{auv}{k} \leq 0\end{aligned}$$

A primeira desigualdade é válida pois $z \geq 0$ e $b, c > 0$ e a segunda segue da parte (i) da demonstração do Teorema 3.5. Portanto $\dot{V}(X) \leq 0$ sendo que a igualdade será válida se, e somente se $x = x^*$ e $z = 0$. Disto segue que o Sistema (3.6) recai no Sistema (3.2) e, como as coordenadas do ponto equilíbrio X_1 do modelo sem resposta imune coincidem com as primeiras coordenadas do ponto equilíbrio X_1 deste modelo, do Lema 3.3 temos que o maior (e único) conjunto positivamente invariante em E será o ponto de equilíbrio X_1 .

(ii) Sejam $(x^*, y^*, v^*, z^*) = X_2$ e $\Theta = a/k$. Por (3.7) temos

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* + zy^* - \frac{auv}{k} - \frac{ayv^*}{v} + \frac{auv^*}{k} - \frac{bz}{c} \\ &= \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X)\end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* - \frac{auv}{k} - \frac{ayv^*}{v} + \frac{auv^*}{k} \\ \dot{V}_2(X) &= zy^* - \frac{bz}{c}.\end{aligned}$$

Substituindo o valor de z^* em $\dot{V}_2(X)$ temos

$$\dot{V}_2(X) = z \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right) - \frac{bz}{c} = z \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0} - \frac{1}{I_0}\right) = z \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{R_I}{R_0}\right).$$

Como $(R_0 - 1)/(R_I - 1) = P_0 \leq 1$, temos que $R_I \geq R_0$, donde $\dot{V}_2(X) \leq 0$. Observe que as coordenadas não nulas do ponto equilíbrio X_2 coincidem com as coordenadas do segundo ponto equilíbrio do Modelo (3.2). Assim a função $\dot{V}_1(X)$ é exatamente a mesma função que utilizamos na demonstração da parte (ii) do Teorema 3.5. Portanto $\dot{V}_1(X) \leq 0$. A igualdade será válida se, e somente se, $x = x^*$ e $v^*y = y^*v$. Usando o Lema 3.7 obtemos que X_2 é o maior conjunto positivamente invariante em E .

(iii) Sejam $(x^*, y^*, v^*, z^*) = X_3$ e $\Theta = x^*\beta/u$. Por (3.7) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta vx^* - ay - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* + zy^* + \frac{x^*\beta ky}{u} \\ &\quad - x^*\beta v - \frac{x^*\beta kyv^*}{uv} + x^*\beta v^* - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c} \\ &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - ay - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* + zy^* + \frac{x^*\beta ky}{u} \\ &\quad - \frac{x^*\beta kyv^*}{uv} + x^*\beta v^* - \frac{bz}{c} - yz^* + \frac{bz^*}{c}. \end{aligned}$$

Como

$$zy^* = \frac{\lambda}{aI_0}z = \frac{b}{c}z, \quad yz^* = ay \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \quad \text{e} \quad \frac{x^*\beta k}{u}y - ay = ay \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right).$$

segue

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \frac{\beta xvy^*}{y} + ay^* - \frac{x^*\beta kyv^*}{vu} + x^*\beta v^* + \frac{bz^*}{c} \\ &= \lambda + dx^* + ay^* + x^*\beta v^* + \frac{bz^*}{c} - dx - \frac{\lambda x^*}{x} - \frac{\beta xvy^*}{y} - \frac{x^*\beta kyv^*}{vu} \\ &= \lambda + dx^* + ay^* + x^*\beta v^* + \frac{bz^*}{c} - \left[dx + \frac{\lambda x^*}{x} \left(1 - \frac{R_0}{R_I I_0}\right) \right] \\ &\quad - \frac{\lambda x^* R_0}{x R_I I_0} - \frac{\beta xvy^*}{y} - \frac{x^*\beta kyv^*}{vu}. \end{aligned}$$

Manipulemos esta expressão por partes. Primeiro consideremos

$$\begin{aligned}
A &:= \lambda + dx^* + ay^* + x^*\beta v^* + \frac{bz^*}{c} = \lambda + \frac{\lambda}{R_I} + \frac{\lambda}{I_0} + \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} + \frac{ba}{c} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \\
&= \lambda \left[1 + \frac{1}{R_I} + \frac{1}{I_0} + \frac{R_0}{R_I I_0} + \frac{1}{I_0} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right] = \lambda \left[1 - \frac{1}{R_I} + \frac{2}{R_I} + \frac{2R_0}{R_I I_0} \right] \\
&= \lambda \left[1 - \frac{1}{R_I} + 2 \frac{1 + R_0/I_0}{R_I} \right] = \lambda \left[1 - \frac{1}{R_I} + 2 \frac{R_I}{R_I} \right] = \lambda \left[3 - \frac{1}{R_I} \right].
\end{aligned}$$

Usando o Lema 2.19 temos que

$$\begin{aligned}
B &:= \frac{\lambda x^* R_0}{x I_0 R_I} + \frac{y^* \beta x v}{y} + \frac{\beta x^* v^* k y}{uv} = \frac{\lambda R_0}{I_0 R_I} \left(\frac{x^*}{x} + \frac{y^* \beta x v I_0 R_I}{y \lambda R_0} + \frac{I_0 R_I \beta x^* v^* k y}{\lambda R_0 u v} \right) \\
&= \frac{\lambda R_0}{I_0 R_I} \left(\frac{x^*}{x} + \frac{\beta x v R_I}{a y R_0} + \frac{k y}{u v} \right) = \frac{\lambda R_0}{I_0 R_I} \left(\frac{x^*}{x} + \frac{u x v}{x^* k y} + \frac{k y}{u v} \right) \\
&= \frac{\lambda R_0}{I_0 R_I} \left(\frac{x^{*2} k y u v + x^2 u^2 v^2 + x x^* k^2 y^2}{x x^* k y u v} \right) \geq 3 \frac{\lambda R_0}{I_0 R_I}
\end{aligned}$$

sendo a igualdade válida se, e somente se, $x^{*2} k y u v = u^2 x^2 v^2 = k^2 y^2 x^* x$.

$$\begin{aligned}
C &:= dx + \frac{\lambda x^*}{x} \left(1 - \frac{R_0}{R_I I_0} \right) = \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{\lambda}{dx R_I} \left(R_I - \frac{R_0}{I_0} \right) \right] \\
&= \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{\lambda}{dx R_I} \right] = \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{(dx R_I)^2 + \lambda^2}{dx R_I \lambda} \right] \geq 2 \frac{\lambda}{R_I}
\end{aligned}$$

onde a igualdade é válida se, e somente se, $dx R_I = \lambda$, isto é, $x = x^*$. Agrupando A, B e C temos:

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= A - B - C \\
&\leq \lambda \left(3 - \frac{1}{R_I} \right) - 2 \frac{\lambda}{R_I} - 3 \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} = 3 \lambda \left(1 - \frac{1}{R_I} - \frac{R_0}{R_I I_0} \right) = 3 \lambda \left(1 - \frac{1 + R_0/I_0}{R_I} \right) \\
&= 0.
\end{aligned}$$

A igualdade será válida se, e somente se, $x = x^*$ e $x^2 k y u v = u^2 x^2 v^2 = k^2 y^2 x x \Rightarrow y = \frac{uv}{k}$. Pelo Lema 3.8 segue que X_3 é o maior conjunto positivamente invariante em E . ■

3.3 Dinâmica Com Latência

Denotemos por w as células infectadas no período de latência e por y as células infectadas que não estão neste período, isto é, células que estão produzindo vírions. Considerando o modelo básico de Nowak & Bangham, Korobeinikov [11] propôs o seguinte modelo para descrever tal dinâmica:

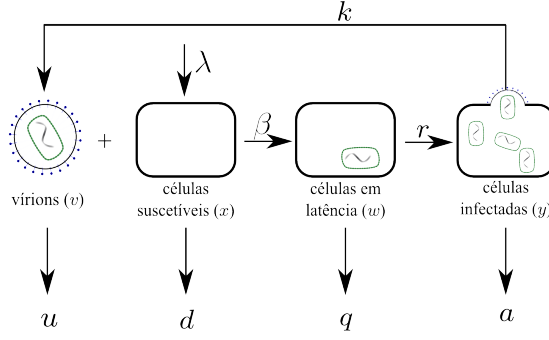


Figura 3.4: *Dinâmica do vírus com latência.*

Em termos matemáticos:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{w} &= \beta xv - (r + q)w \\ \dot{y} &= rw - ay \\ \dot{v} &= ky - uv \end{cases} \quad (3.7)$$

onde q denota a mortalidade das células no período de latência e r a taxa com que elas saem do período de latência, isto é, $1/s$ ($s := r + q$) é o tempo médio de vida das células latentes e $1/r$ o tempo médio de latência.

Análise do Modelo

Pontos de Equilíbrio

- Taxa Básica de Reprodução do Vírus:

Neste caso também teremos que cada célula infectante dará origem a k/a vírus secundários, mas o número de células infectadas a partir de um vírus quando as células são todas suscetíveis será $\beta r/(us)$ multiplicado pelo número de células suscetíveis. Assim

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k r}{d a u s}.$$

Como $r \leq s$, teremos que a taxa básica de reprodução do vírus neste caso será menor que a do caso sem latência.

Teorema 3.10. *O Sistema (3.8) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right) e \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{d R_0}, \frac{d a u}{\beta k r} (R_0 - 1), \frac{d u}{\beta k} (R_0 - 1), \frac{d}{\beta} (R_0 - 1) \right). \end{aligned}$$

Demonstração: Das equações de $\dot{v} = 0$ e $\dot{y} = 0$ temos $v = ky/u$ e $w = ay/r$. Assim, se $y = 0$ teremos $v = w = 0$, o que garante $\dot{y} = \dot{v} = \dot{w} = 0$. Por $\dot{x} = 0$ temos $x = \lambda/d$, donde obtemos o ponto equilíbrio X_1 . Se y não é nulo, então, pela equação de $\dot{w} = 0$ teremos

$$\beta x \frac{ky}{u} - s \frac{ay}{r} = 0 \Rightarrow \beta x \frac{k}{u} = s \frac{a}{r} \Rightarrow x = s \frac{au}{rk\beta} = \frac{\lambda}{dR_0}.$$

Usando a equação $\dot{x} = 0$ obtemos:

$$v = \frac{\lambda - dx}{\beta x} \Rightarrow v = \lambda \frac{1 - \frac{1}{R_0}}{\beta \lambda} dR_0 = \frac{d}{\beta} (R_0 - 1).$$

Disso segue que

$$y = \frac{u}{k} v = \frac{du}{\beta k} (R_0 - 1) \quad \text{e} \quad w = \frac{ay}{r} = \frac{dau}{\beta kr} (R_0 - 1).$$

Donde obtemos o ponto X_2 . ■

Estabilidade das Soluções

Lema 3.11. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.8) contido em*

$$E = \{X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3 + \mu_4 e_4; \mu_i \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

é o ponto de equilíbrio X_1 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, w^*, y^*, v^*) = X_1$ e (x, w, y, v) um ponto do maior conjunto positivamente invariante em E . Como e_1 é ortogonal a e_2, e_3 e e_4 devemos ter que o vetor $\frac{d}{dt}(x, w, y, v)$ é ortogonal a e_1 , isto é

$$\left\langle \left(-\frac{\beta \lambda v}{d}, \frac{\beta \lambda v}{d} - sw, rw - ay, ky - uv \right), (1, 0, 0, 0) \right\rangle = 0 \Rightarrow v = 0.$$

Logo este conjunto invariante deve estar contido num conjunto da forma

$$\{X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4.$$

Como e_4 é ortogonal a e_2 e e_3 , devemos ter

$$\langle (0, -sw, rw - ay, ky), (0, 0, 0, 1) \rangle = 0 \Rightarrow y = 0.$$

Assim o conjunto invariante deve estar contido num conjunto da forma $\{X_1 + \mu_2 e_2\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$.

Como e_3 é ortogonal a e_2 , devemos ter

$$\langle (0, -sw, rw, 0), (0, 0, 1, 0) \rangle = 0 \Rightarrow w = 0$$

donde conclui-se o resultado. ■

Lema 3.12. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.8) contido em*

$$E = \left\{ X_2 + \mu \left(0, \frac{a}{r}, 1, \frac{k}{u} \right); \mu \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

é o ponto de equilíbrio X_2 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, w^*, y^*, v^*) = X_2$ e (x, w, y, v) um ponto do maior conjunto positivamente invariante em E e x^* a primeira coordenada de X_2 , então $x = x^*$, $v = ky/u$ e $w = ay/r$. Como e_1 é ortogonal a $(0, a/r, 1, k/u)$ devemos ter $\frac{d}{dt}(x^*, ay/r, y, ky/u)$ também ortogonal a e_1 . Observe que

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \left(x^*, \frac{ay}{r}, y, \frac{ky}{u} \right) &= \left(\lambda - dx^* - \beta x^* \frac{ky}{u}, \beta x^* \frac{ky}{u} - s \frac{ay}{r}, r \frac{ay}{r} - ay, ky - u \frac{ky}{u} \right) \\ &= \left(\lambda - \frac{\lambda}{R_0} - \frac{asy}{r}, \frac{asy}{r} - s \frac{ay}{r}, ay - ay, ky - ky \right) \\ &= \left(\lambda - \frac{\lambda}{R_0} - \frac{asy}{r}, 0, 0, 0 \right). \end{aligned}$$

Assim

$$\lambda - \frac{\lambda}{R_0} - \frac{asy}{r} = 0 \Rightarrow y = \frac{\lambda - \frac{\lambda}{R_0}}{as} r = \frac{\lambda r}{R_0 as} (R_0 - 1) = \frac{du}{\beta k} (R_0 - 1).$$

Segue-se $v = ky/(u\beta)(R_0 - 1)$ e $w = ay/r = dau/(\beta kr)(R_0 - 1)$, donde o único conjunto positivamente invariante em E é o ponto de equilíbrio X_2 . ■

Teorema 3.13. *O Sistema (3.8) definido no octante não-negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:*

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0 \leq 1$,
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0 > 1$.

Demonstração:

Observe que para $X_2 \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ é necessário $R_0 \geq 1$. Consideremos a função escalar $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^4 \rightarrow \mathbb{R}$ definida por (2.7). Escolhamos as constantes θ_i relativas as coordenadas x e w como 1, a relativa a coordenada y como s/r e a relativa a coordenada v como $as/(kr)$. Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em $\mathbb{R}_{\geq 0}^4$ e que o único subconjunto de $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante por (3.6) é o ponto equilíbrio em questão. Observemos que, usando as propriedades da função V provadas na Proposição 2.17 e as equações de (3.6) temos

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= (\lambda - dx - \beta xv) \left(1 - \frac{x^*}{x}\right) + (\beta xv - sw) \left(1 - \frac{w^*}{w}\right) + \left(sw - \frac{say}{r}\right) \left(1 - \frac{y^*}{y}\right) \\
&\quad + \left(\frac{asy}{r} - \frac{asuv}{rk}\right) \left(1 - \frac{v^*}{v}\right) \\
&= \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v + \beta xv - sw - \beta xv \frac{w^*}{w} + sw^* \\
&\quad + sw - \frac{say}{r} - \frac{swy^*}{y} + \frac{say^*}{r} + \frac{asy}{r} - \frac{asuv}{rk} - \frac{asyv^*}{rv} + \frac{asuv^*}{rk} \\
&= \lambda - dx - \lambda \frac{x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v - \beta xv \frac{w^*}{w} + sw^* \\
&\quad - \frac{swy^*}{y} + \frac{say^*}{r} - \frac{asuv}{rk} - \frac{asyv^*}{rv} + \frac{asuv^*}{rk}.
\end{aligned}$$

(i) Como $w^* = y^* = v^* = 0$ a Proposição 2.20 implica que $dx^* = \lambda$. Logo

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \lambda \frac{x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v - \frac{asuv}{rk} \\
&\leq \beta \frac{\lambda}{d}v - \frac{asuv}{rk} = \beta \frac{\lambda}{d}v \left(1 - \frac{daus}{\beta \lambda kr}\right) = \beta \frac{\lambda}{d}v (1 - R_0) \leq 0.
\end{aligned}$$

Observe que na primeira desigualdade só valerá a igualdade se $x = x^*$ e na segunda se $v = 0$ ou $R_0 = 1$. Pelo Lema 3.11 segue que o único conjunto positivamente invariante que satisfaz estas condições é o ponto de equilíbrio X_1 .

(ii) Observemos que $\beta x^*v = \beta v \lambda / (dR_0) = v a u s / (kr)$, $s a u v^* / (rk) = sw^*$, $s a y^* / r = sw^*$ e $\lambda - dx^* = \beta x^*v^* = sw^*$. Assim

$$\dot{V}(X) = 4sw^* + 2dx^* - dx - \lambda \frac{x^*}{x} - \frac{\beta x v w^*}{w} - \frac{swy^*}{y} - \frac{asyv^*}{rv}.$$

Pelo Lema 2.19 temos $-dx + 2dx^* - \lambda x^* / R_0 = dx^* (2 - x/x^* - x^*/x) \leq 0$, sendo a igualdade válida se, e somente se, $x = x^*$. Logo

$$\dot{V}(X) \leq 4sw^* + \frac{\lambda x^*}{R_0 x} - \lambda \frac{x^*}{x} - \frac{\beta x v w^*}{w} - \frac{swy^*}{y} - \frac{asyv^*}{rv}.$$

Além disso, $\lambda x^*/(R_0 x) - \lambda x^*/x = -x^* s w^*/x$, donde

$$\dot{V}(X) \leq s w^* \left(4 - \frac{x^*}{x} - \frac{\beta x v}{s w} - \frac{w y^*}{w^* y} - \frac{a y v^*}{w^* r v} \right).$$

Como $a y v^*/(w^* r v) = y v^*/(y^* v)$ e $w^*/(x^* v^*) = d a u R_0/(r k \lambda) = \beta/s$ e, usando o Lema 2.19 segue

$$\dot{V}(X) \leq s w^* \left(4 - \frac{x^*}{x} - \frac{w^* x v}{x^* v^* w} - \frac{w y^*}{w^* y} - \frac{y v^*}{y^* v} \right) \leq 0.$$

Valendo a igualdade se, e somente se $x = x^*$ e $v^* w w^* y y^* v = w^* v w^* y y^* v = v^* w w y^* y^* v$ isto é, $x = x^*$, $v = k y/u$ e $w = a y/r$. Pelo Lema 3.12 segue que o único conjunto positivamente invariante que satisfaz tais condições é o ponto de equilíbrio X_2 . ■

3.4 Dinâmica Com Resposta Imune e Latência

De modo análogo à passagem do modelo básico para o modelo com resposta imune, feita por Nowak & Bangham, passamos do modelo com latência para o modelo que considera a latência e a resposta do sistema imunológico:

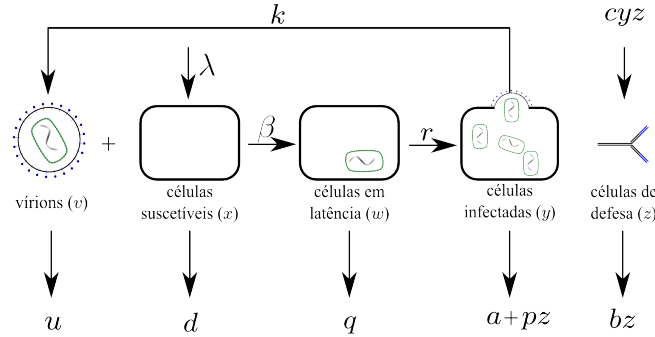


Figura 3.5: *Dinâmica do vírus com latência e resposta imune.*

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta x v \\ \dot{w} &= \beta x v - s w \\ \dot{y} &= r w - a y - \textcolor{blue}{z} y \\ \dot{v} &= k y - u v \\ \dot{\textcolor{blue}{z}} &= \textcolor{blue}{c} y z - b z \end{cases} \quad (3.8)$$

Análise do Modelo

Pontos de Equilíbrio

- Taxa Básica de Reprodução do Vírus:

Como a taxa básica de reprodução do vírus não depende das células de defesa do organismo, a taxa básica de reprodução do vírus neste caso será a mesma do modelo considerando apenas a latência.

$$R_0 = \frac{\beta \lambda k r}{d a u s}.$$

- Taxa Básica de Reprodução do Vírus na Presença da Resposta Imune:

Como R_I é número secundário de vírus originados de um vírus primário introduzido numa população que consiste somente de indivíduos suscetíveis e cuja concentração de células de defesa é a do equilíbrio endêmico (desde que essa não seja nula) temos

$$R_I = \frac{a R_0}{a + z^*}$$

onde z^* é a quantidade de células de defesa no equilíbrio em que há resposta imunológica. Calculemos então os pontos de equilíbrio para encontrar a expressão de R_I .

Teorema 3.14. *O Sistema (3.8) possui três pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0, 0 \right), \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{d R_0}, \frac{d a u}{\beta k r} (R_0 - 1), \frac{d u}{\beta k} (R_0 - 1), \frac{d}{\beta} (R_0 - 1), 0 \right) \text{ e} \\ X_3 &= \left(\frac{\lambda}{d R_I}, \frac{\lambda R_0}{s I_0 R_I}, \frac{b}{c}, \frac{d R_0}{\beta I_0}, a \left(\frac{R_0}{I_0} - 1 \right) \right). \end{aligned}$$

Demonstração: Se $z = 0$, então a equação $\dot{z} = 0$ garante que $y = b/c$ e a equação $\dot{v} = 0$ que $v = kb/(uc)$. Usemos a equação $\dot{x} = 0$:

$$x = \frac{\lambda}{d + \beta v} = \frac{\lambda}{d + \beta kb/(uc)} = \frac{\lambda uc}{duc + \beta kb}.$$

De $\dot{w} = 0$ temos

$$w = \frac{\beta x v}{s} = \frac{\lambda - dx}{s} = \frac{\lambda}{s} \left(1 - \frac{duc}{duc + \beta kb} \right).$$

Assim

$$z = \frac{rw - ay}{y} = \frac{rw}{y} - a = \frac{cr \lambda}{b s} \left(1 - \frac{duc}{duc + \beta kb} \right) - a.$$

Pela definição de R_I temos que $z = aR_0/R_I - a$. Dessa forma

$$\begin{aligned}\frac{aR_0}{R_I} &= \frac{cr}{b} \frac{\lambda}{s} \left(1 - \frac{duc}{duc + \beta kb} \right) = \frac{cr\lambda}{bs} \left(\frac{duc + \beta kb - duc}{duc + \beta kb} \right) = \frac{aR_0}{R_I} = \frac{cr\lambda}{bs} \cdot \frac{\beta kb}{duc + \beta kb} \\ \Rightarrow R_I &= aR_0 \frac{bs}{cr\lambda} \frac{(duc + \beta kb)}{\beta kb} = \frac{\beta kb}{duc} \left(\frac{duc}{\beta kb} + 1 \right) = 1 + \frac{\beta kb}{duc} = 1 + R_0 \frac{bas}{c\lambda r}.\end{aligned}$$

Chamemos $c\lambda r/(bas)$ de I_0 . Assim

$$\begin{aligned}R_I &= 1 + \frac{R_0}{I_0} \\ x &= \frac{\lambda}{d} \frac{duc}{(duc + \beta kb)} = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{(1 + \beta kb/(duc))} = \frac{\lambda}{dR_I} \\ w &= \frac{\lambda}{s} \left(1 - \frac{duc}{duc + \beta kb} \right) = \frac{absR_0}{cr\lambda R_I} = \frac{\lambda R_0}{sI_0 R_I} \\ y &= \frac{b}{c} = \frac{r\lambda}{saI_0} \\ v &= \frac{kb}{uc} = \frac{dR_0}{\beta I_0}\end{aligned}$$

donde obtemos o ponto X_3 e I_0 definido acima é, de fato, a taxa básica de ataque. ■

- Taxa Básica de Defesa:

Da definição de I_0 e da expressão de R_I , obtida na demonstração do teorema acima, temos que

$$I_0 = \frac{c\lambda r}{abs}.$$

- Taxa Básica de Redução do Vírus:

Observe que os valores de v nos equilíbrios endêmicos tem a mesma expressão que no modelo sem latência. Poderemos então escrever a taxa básica de redução do vírus na forma

$$P_0 = \frac{R_0 - 1}{R_I - 1}.$$

Estabilidade das Soluções

Lema 3.15. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.8) contido em*

$$E = \{X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3 + \mu_4 e_4; \mu_i \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$$

é o ponto de equilíbrio X_1 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Seja (x, w, y, v, z) um ponto do maior conjunto positivamente invariante em E . Como $z = 0$, reproduzindo exatamente as mesmas operações feitas na demonstração do Lema 3.11 obtemos que $w = y = v = 0$. Logo o único conjunto positivamente invariante será X_1 . ■

Lema 3.16. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.8) contido em*

$$E = \left\{ X_2 + \mu_1 \left(0, \frac{a}{r}, 1, \frac{k}{u}, 0 \right) + \mu_5 e_5; \mu_i \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$$

é o ponto de equilíbrio X_2 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, w^*, y^*, v^*, z^*) = X_2$ e (x, w, y, v, z) um ponto do maior conjunto positivamente invariante em E , então $x = x^*$, $v = ky/u$ e $w = ay/r$. Como e_1 é ortogonal a $(0, a/r, 1, k/u, 0)$ e a e_5 devemos ter que o vetor

$$\frac{d}{dt} \left(x^*, \frac{ay}{r}, y, \frac{ky}{u}, z \right)$$

também seja ortogonal a e_1 . Logo

$$\lambda - dx^* - \beta x^* \frac{ky}{u} = 0 \Rightarrow y = u \frac{\lambda - dx^*}{\beta x^* k} = y^*.$$

Assim, devemos ter $v = v^*$ e $w = w^*$ e o conjunto positivamente invariante deve estar em $\{X_2 + \mu_5 e_5\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$. Como e_3 é ortogonal a esse conjunto, devemos ter

$$\langle (0, 0, -zy^*, 0, cy^* - bz), (0, 0, 1, 0, 0) \rangle = 0 \Rightarrow -zy^* = 0 \Rightarrow z = 0.$$

Segue que o único conjunto positivamente invariante em E é o ponto de equilíbrio X_2 . ■

Lema 3.17. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (3.8) contido em*

$$E = \left\{ X_3 + \mu_1 \left(0, \frac{\beta k x^*}{sy}, 1, \frac{k}{u}, 0 \right) + \mu_2 e_5; \mu_i \in \mathbb{R} \right\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$$

é o ponto de equilíbrio X_3 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, w^*, y^*, v^*, z^*) = X_3$ e (x, w, y, v, z) um ponto do maior conjunto positivamente invariante em E . Então $x = x^*$, $v = ky/u$ e $w = a\beta k x^* y / (su)$. Como e_1 é ortogonal a

$(0, \beta k x^*/(sy), 1, k/u, 0)$ e a e_5 segue

$$\lambda - dx^* - \beta x^* \frac{ky}{u} = 0 \Rightarrow y = u \frac{\lambda - dx^*}{\beta x^* k} = y^*.$$

Assim $v = v^*$ e $w = w^*$. Logo o conjunto positivamente invariante deve estar em $\{X_3 + \mu_5 e_5\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$. Como e_3 é ortogonal a esse conjunto

$$\begin{aligned} \langle (0, 0, rw^* - ay^* - zy^*, 0, cy^* - bz), (0, 0, 1, 0, 0) \rangle &= 0 \\ \Rightarrow rw^* - ay^* - zy^* &= 0 \Rightarrow z = \frac{rw^*}{y^*} - a = a \frac{R_0}{R_I} - a = z^*. \end{aligned}$$

Portanto o único conjunto positivamente invariante em E é o ponto de equilíbrio X_3 . ■

Teorema 3.18. *O Sistema (3.8) definido no octante não-negativo de \mathbb{R}^5 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:*

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0 \leq 1$,
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0 > 1$ e a taxa básica de redução $P_0 \leq 1$ e
- (iii) X_3 se a taxa básica de redução $P_0 > 1$.

Demonstração: Seja $(x^*, w^*, y^*, v^*, z^*)$ um dos pontos equilíbrio e $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^5 \rightarrow \mathbb{R}$ da forma (2.7). Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em $\mathbb{R}_{\geq 0}^5$ e que o único subconjunto de $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^5; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante por (3.8) é o ponto equilíbrio em questão. Usando as propriedades da função V demonstradas na Proposição 2.17 e o Sistema (3.8) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \theta_x \left(\lambda - dx - \beta xv - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^* v \right) + \theta_w \left(\beta xv - sw - \frac{\beta xvw^*}{w} + sw^* \right) \\ &\quad + \theta_y \left(rw - ay - zy - \frac{rwy^*}{y} + ay^* + zy^* \right) + \theta_v \left(ky - uv - \frac{kyv^*}{v} + uv^* \right) \\ &\quad + \theta_z (cyz - bz - cyz^* + bz^*). \end{aligned}$$

Tomemos $\theta_x = \theta_w = 1$, $\theta_y = s/r$ e $\theta_z = s/(rc)$. Observe que apenas θ_v será escolhido de

acordo com o ponto equilíbrio. Temos então

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \beta xv - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v + \beta xv - sw - \frac{\beta xvw^*}{w} + sw^* \\
&\quad + \frac{s}{r} \left(rw - ay - zy - \frac{rwy^*}{y} + ay^* + zy^* \right) + \theta_v \left(ky - uv - \frac{kyv^*}{v} + uv^* \right) \\
&\quad + \frac{s}{rc} (cyz - bz - cyz^* + bz^*) \\
&= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v - \frac{\beta xvw^*}{w} + sw^* - \frac{s ay}{r} - \frac{swy^*}{y} + \frac{s ay^*}{r} \\
&\quad + \frac{sz y^*}{r} + \theta_v \left(ky - uv - \frac{kyv^*}{v} + uv^* \right) - \frac{sbz}{rc} - \frac{sy z^*}{r} + \frac{sbz^*}{rc}.
\end{aligned}$$

(i) Considerando $(x^*, w^*, y^*, v^*, z^*) = X_1$, teremos $w^* = y^* = v^* = z^* = 0$. Usando a Proposição 2.20 segue

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v - \frac{s ay}{r} + \theta_v (ky - uv) - \frac{sbz}{rc} \\
&\leq \beta x^*v - \frac{s ay}{r} + \theta_v (ky - uv) - \frac{sbz}{rc} := \dot{V}_1(X)
\end{aligned}$$

valendo a igualdade somente se $x = x^*$. Tomemos $\theta_v = as/(kr)$. Assim $s ay/r = \theta_v ky$, e

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1(X) &= \beta x^*v - \frac{asuv}{kr} - \frac{sbz}{rc} = v \left(\beta x^* - \frac{asu}{kr} \right) - \frac{sbz}{cr} \\
&= v \left(\beta \frac{\lambda}{d} - \frac{asu}{kr} \right) - \frac{sbz}{cr} = v \left(\frac{\beta \lambda kr - asud}{dkr} \right) - \frac{sbz}{cr} \\
&= v \frac{sau}{kr} (R_0 - 1) - \frac{sbz}{cr} \leq 0
\end{aligned}$$

sendo a igualdade válida se, e somente se, $z = 0$ e $v = 0$ ou $R_0 = 1$. Pelo Lema 3.15 segue que o único conjunto positivamente invariante que satisfaz isto é o ponto de equilíbrio X_1 .

(ii) Seja $(x^*, w^*, y^*, v^*, z^*) = X_2$, então $z^* = 0$. Escrevamos $\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X)$ onde

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta x^*v - \frac{\beta xvw^*}{w} + sw^* - \frac{s ay}{r} - \frac{swy^*}{y} + \frac{s ay^*}{r} \\
&\quad + \theta_v \left(ky - uv - \frac{kyv^*}{v} + uv^* \right) \\
\dot{V}_2(X) &= + \frac{sz y^*}{r} - \frac{sbz}{rc}.
\end{aligned}$$

Observe que $\dot{V}_1(X)$ é a função de Lyapunov utilizada para o modelo de latência sem resposta imune (demonstração Teorema 3.13 parte (ii)), donde $\dot{V}_1(X) \leq 0$ sendo a igualdade

válida somente se $x = x^*, v = ky/u$ e $w = ay/r$. Além disso

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(X) &= \frac{szy^*}{r} - \frac{sbz}{rc} = \frac{z\lambda}{a} \left(\frac{sy^*a}{\lambda r} - \frac{sba}{\lambda rc} \right) \\ &= \frac{z\lambda}{a} \left(\frac{sa}{\lambda r} \frac{du}{\beta k} (R_0 - 1) - \frac{sba}{\lambda rc} \right) = \frac{z\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{R_0} - \frac{1}{I_0} \right) = \frac{z\lambda}{aI_0} (P'_0 - 1) \leq 0.\end{aligned}$$

O Lema 3.16 garante que X_2 é o único conjunto positivamente invariante em $E = \{X_2 + \theta_1(0, a/r, 1, k/u, 0) + \theta_2 e_5\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$.

(iii) Tomemos $\theta_v = \beta x^*/u$. Logo

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \frac{\beta xvw^*}{w} + sw^* - \frac{say}{r} - \frac{swy^*}{y} + \frac{say^*}{r} + \frac{szy^*}{r} \\ &\quad + \frac{\beta x^*ky}{u} - \frac{\beta x^*kyv^*}{vu} + \beta x^*v^* - \frac{sbz}{cr} - \frac{sy z^*}{r} + \frac{sbz^*}{cr}.\end{aligned}$$

Como

$$\begin{aligned}\frac{szy^*}{r} &= \frac{sbz}{rc}, \\ \frac{sy z^*}{r} &= \frac{sy}{r} a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \text{ e} \\ \frac{\beta x^*ky}{u} - \frac{say}{r} &= \frac{say}{r} \left(\frac{x^*\beta kr}{usa} - 1 \right) = \frac{say}{r} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right)\end{aligned}$$

segue que $\dot{V}(X)$ será

$$\lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \frac{\beta xvw^*}{w} + sw^* - \frac{swy^*}{y} + \frac{say^*}{r} - \frac{\beta x^*kyv^*}{vy} + \beta x^*v^* + \frac{sbz^*}{cr}.$$

Sejam

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \lambda + dx^* + \frac{say^*}{r} + \beta x^*v^* + \frac{sbz^*}{cr} \\ \dot{V}_2(X) &= -\frac{\beta xvw^*}{w} - \frac{swy^*}{y} - \frac{\beta x^*kyv^*}{vu} - \frac{\lambda x^*R_0}{xI_0R_I} \\ \dot{V}_3(X) &= -dx - \frac{\lambda x^*}{x} + sw^* + \frac{\lambda x^*R_0}{xI_0R_I}.\end{aligned}$$

Assim $\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X) + \dot{V}_3(X)$. Manipulemos $\dot{V}_1(X)$, $\dot{V}_2(X)$ e $\dot{V}_3(X)$ separada-

mente.

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1(X) &= \lambda + \frac{\lambda}{R_I} + \frac{\lambda}{I_0} + \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} + \frac{sb}{cr} a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \\
&= \lambda \left[1 + \frac{1}{R_I} + \frac{1}{I_0} + \frac{R_0}{R_I I_0} + \frac{1}{I_0} \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right) \right] \\
&= \lambda \left[1 + \frac{1}{R_I} + \frac{1}{I_0} + \frac{\beta R_0}{R_I I_0} + \frac{R_0}{I_0 R_I} - \frac{1}{I_0} \right] \\
&= \lambda \left[1 + \frac{1}{R_I} + 2 \frac{R_0}{R_I I_0} \right] \\
&= \lambda \left[1 + 2 \frac{1}{R_I} + 2 \frac{R_0}{R_I I_0} - \frac{1}{R_I} \right] \\
&= \lambda \left[1 + 2 \frac{1 + R_0/I_0}{R_I} - \frac{1}{R_I} \right] \\
&= \lambda \left[3 - \frac{1}{R_I} \right].
\end{aligned}$$

Note que $I_0 R_I / (\lambda R_0) = (sw^*)^{-1}$, $y^* = uv^*/k$ e $\beta R_I I_0 / (\lambda R_0) = (x^* v^*)^{-1}$. Logo

$$\begin{aligned}
-\dot{V}_2(X) &= \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \left[\frac{\beta x v w^* R_I I_0}{w \lambda R_0} + \frac{sw y^* R_I I_0}{y \lambda R_0} + \frac{\beta x^* k y v^* R_I I_0}{v u \lambda R_0} + \frac{x^*}{x} \right] \\
&= \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \left[\frac{\beta x v}{sw} + \frac{sw u v^* R_I I_0}{k y \lambda R_0} + \frac{k y}{v u} + \frac{x^*}{x} \right] \\
&= \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \left[\frac{\beta x v}{sw} + \frac{sw u}{\beta k y x^*} + \frac{k y}{v u} + \frac{x^*}{x} \right] \geq 4 \frac{\lambda R_0}{R_I I_0}.
\end{aligned}$$

A última desigualdade é devido a desigualdade entre as médias aritmética e geométrica (Lema 2.19) sendo a igualdade válida se, e somente se,

$$(\beta x v)^2 k y x^* u = (sw u)^2 v x = (k y)^2 sw \beta x^* x = (x^*)^2 sw \beta k y v u.$$

Para a expressão de $\dot{V}_4(X)$, note que $R_I - R_0/I_0 = 1$. Temos

$$\begin{aligned}
-\dot{V}_3(X) &= \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{x^* R_I}{x} - \frac{R_I sw^*}{\lambda} - \frac{x^* R_0}{x I_0} \right] \\
&= \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{x^*}{x} \left(R_I - \frac{R_0}{I_0} \right) - \frac{R_I sw^*}{\lambda} \right] \\
&= \frac{\lambda}{R_I} \left[\frac{dx R_I}{\lambda} + \frac{x^*}{x} - \frac{R_0}{I_0} \right] \geq 2 \frac{\lambda}{R_I} - \frac{\lambda}{R_I} \frac{R_0}{I_0}.
\end{aligned}$$

Novamente usamos a desigualdade entre as médias aritmética e geométrica (Lema 2.19), de forma que a igualdade só será válida se $dx R_I = \lambda$, isto é, $x = x^*$. Voltando a $\dot{V}(X)$,

temos

$$\begin{aligned}
\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X) + \dot{V}_3(X) &\leq \lambda \left[3 - \frac{1}{R_I} \right] - 4 \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} - 2 \frac{\lambda}{R_I} + \frac{\lambda R_0}{R_I I_0} \\
&= \lambda \left[3 - \frac{1}{R_I} - 4 \frac{R_0}{R_I I_0} - 2 \frac{1}{R_I} + \frac{R_0}{R_I I_0} \right] \\
&= \lambda \left[3 - 3 \frac{R_0}{R_I I_0} - 3 \frac{1}{R_I} \right] \\
&= 3\lambda \left[1 - \frac{R_0/I_0 + 1}{R_I} \right] = 0
\end{aligned}$$

sendo a igualdade válida somente se $x = x^*$ e $(\beta x^* v)^2 k y u = (s w u)^2 v = (k y)^2 s w \beta x^* = x^* s w \beta k y v u$. Da última igualdade obtemos $v = \frac{k}{u} y$, e igualando a primeira expressão com a última, temos $w = \beta x^* v / s = \beta x^* k y / (s u)$. O Lema 3.17 garante o resultado desejado. ■

3.5 Conclusões

Os quatro modelos abordados neste Capítulo possuem um ponto de equilíbrio X_1 que representa o organismo livre da infecção viral pois a concentração de vírions e de células infectadas (incluindo as latentes se for o caso) serão nulas. Neste ponto de equilíbrio a concentração de células suscetíveis será a mesma para os quatro modelos e coincide com a concentração caso o organismo não tivesse sido infectado: λ/d . Observe que isto condiz com a realidade visto que, se o organismo conseguir erradicar os agentes infecciosos, a tendência é que a concentração das células retorne a normalidade.

Os valores das demais coordenadas dos demais pontos de equilíbrio bem como as condições para verificar qual dos pontos de equilíbrio será globalmente assintoticamente estável depende diretamente da taxa básica de reprodução do vírus R_0 , da taxa básica de reprodução do vírus na presença de resposta imune R_I , da taxa básica de ataque I_0 e da taxa de redução do vírus P_0 , sendo que as três últimas só estão definidas para os modelos que consideram a resposta do sistema imunológico. Como R_I e P_0 podem ser escritas em função da taxa básica de redução do vírus e da taxa básica de ataque:

$$\begin{aligned}
R_I &= 1 + \frac{R_0}{I_0} \\
P_0 &= \frac{R_0 - 1}{R_I - 1} = \frac{(R_0 - 1)I_0}{R_0}
\end{aligned}$$

segue que R_0 e I_0 são taxas que influenciam diretamente o comportamento das soluções dos modelos. Caso a taxa básica de reprodução do vírus R_0 seja menor a ou igual que 1 teremos que o ponto de equilíbrio livre da infecção viral será globalmente assintoticamente estável. Em termos biológicos isto significa que ao longo do tempo a infecção viral tenderá

a ser erradicada. Observe que a taxa básica de reprodução do vírus irá variar de acordo com a possibilidade de células no período de latência:

Dinâmica	R_0
Básica	$\frac{\beta\lambda k}{dau}$
Com Resposta Imune	$\frac{\beta\lambda k}{dau}$
Com Período de Latência	$\frac{\beta\lambda kr}{daus}$
Com Resposta Imune e Período de Latência	$\frac{\beta\lambda kr}{daus}$

Como $s = r + q$ temos que $r/s < 1$, isto é, a taxa básica de reprodução do vírus é menor para os modelos que consideram o período de latência.

Caso $R_0 > 1$ teremos que um ponto de equilíbrio endêmico será globalmente assintoticamente estável, isto é, terá a coordenada referente a concentração viral não nula. Para o caso das dinâmicas sem resposta imunológica resta apenas o ponto de equilíbrio X_2 cujas coordenadas são todas não nulas, enquanto para as dinâmicas com resposta imune têm-se duas possibilidades: X_2 que será o ponto de equilíbrio com a coordenada referente a concentração de células de defesa nula e X_3 com todas as coordenadas não nulas. Neste caso deveremos averiguar o valor de P_0 para assegurar qual dos pontos críticos (X_2 ou X_3) é globalmente assintoticamente estável, isto é, considerando $R_0 > 0$, se $P_0 \leq 1$ o ponto de equilíbrio X_2 será globalmente assintoticamente estável enquanto se $P_0 > 1$ X_3 o será. Em termos biológicos a assintoticidade global deste ponto de equilíbrio significa que a infecção viral irá persistir ao longo do tempo e a concentração viral tenderá a aproxima-se de certo valor ($d/\beta(R_0 - 1)$). Além disso, para os modelos que consideram a resposta do sistema imunológico, significará ainda que o sistema imune tenderá a não combater a infecção.

Como P_0 depende de R_0 e I_0 , descrevamos abaixo os valores de I_0 para cada modelo:

Dinâmica	I_0
Com Resposta Imune	$\frac{c\lambda}{ab}$
Com Resposta Imune e Período de Latência	$\frac{c\lambda r}{abs}$

Observe que, apesar de o período de latência refletir uma taxa básica de reprodução do vírus menor, ele também refletirá uma taxa básica de ataque menor. Mas observe que a taxa básica de redução do vírus no caso sem período de latência será maior que no caso com período de latência, o que significa que o período de latência está dificultando a resposta do sistema imunológico. De fato, se P_0^l , R_0^l e I_0^l denotarem as taxas para o modelo considerando o período latente e a resposta do sistema imunológico e P_0^r , R_0^r e I_0^r denotarem as taxas para o modelo que considera apenas a resposta do sistema imunológico teremos

$$P_0^l = \frac{(R_0^l - 1)I_0^l}{R_0^l} = \frac{(\frac{r}{s}R_0^r - 1)\frac{r}{s}I_0^r}{\frac{r}{s}R_0^r} = \frac{(\frac{r}{s}R_0^r - 1)I_0^r}{R_0^r} \leq \frac{R_0^r - 1}{R_0^r}I_0^r = P_0^r.$$

Vale observar que, para $R_0 > 1$ e $P_0 \leq 1$ (no caso dos modelos com resposta do sistema Imunológico) temos

	Concentração no Equilíbrio X_2
Células Suscetíveis	$\frac{\lambda}{dR_0}$
Células no Período de Latência*	$\frac{dau}{\beta kr}(R_0 - 1)$
Células Infecciosas	$\frac{du}{\beta k}(R_0 - 1)$
Víriões	$\frac{d}{\beta}(R_0 - 1)$
Células de Defesa	0

* Caso o respectivo modelo considere estas células.

Como $R_0 > 1$ teremos $\lambda/d > \lambda/(dR_0)$, isto é, a concentração de células suscetíveis estará abaixo da concentração desejada pelo organismo na ausência da infecção viral. Além disso, como $R_0^r < R_0^l$, a concentração de células infecciosas no modelo considerando a latência é menor do que no modelo que não a considera. Entretanto, a concentração total de células infectadas (tanto no período de latência quanto as infecciosas) será maior do que no modelo sem latência:

$$\frac{du}{\beta k}(R_0 - 1) \left(\frac{a}{r} + 1 \right) \geq \frac{du}{\beta k}(R_0 - 1).$$

As possibilidades para os modelos que não consideram a resposta do sistema biológico já esgotou-se. Para os outros dois modelos temos ainda a possibilidade de $P_0 > 1$ (o que implica também $R_0 > 1$). Neste caso o ponto de equilíbrio X_3 será globalmente assintoticamente estável. Isto significa que, a longo prazo, a infecção tenderá a persistir no organismo mas o organismo tenderá a continuar combatendo este vírus. Além disso, as concentrações de vírus, células infectadas e células no período latente (caso existam) deste ponto de equilíbrio serão inferiores a do X_2 , enquanto a concentração de células suscetíveis e células de defesa será maior.

	Concentração no Equilíbrio X_3
Células Suscetíveis	$\frac{\lambda}{dR_I}$
Células no Período de Latência*	$\frac{\lambda R_0}{sI_0 R_I}$
Células Infecciosas	$\frac{b}{c}$
Víriões	$\frac{dR_0}{\beta I_0}$
Células de Defesa	$a \left(\frac{R_0}{R_I} - 1 \right)$

* Caso o respectivo modelo considere estas células.

Considerando os resultados obtidos nas análises dos modelos concluímos que as taxas R_0 e I_0 são determinantes na dinâmica viral. A análise indica que tratamentos para doenças causadas por vírus devem tentar influenciar estas taxas de forma a reduzir a taxa básica de reprodução do vírus R_0 e aumentar a taxa básica de ataque I_0 .

Capítulo 4

Dinâmica do Vírus com Inibidores

Para que o ciclo de replicação do vírus seja bem sucedido, várias enzimas são necessárias. Entre elas a Protease é essencial para a produção de proteínas necessárias para que os novos vírions sejam infectantes. Se esta enzima for inibida, a célula produzirá vírions incapazes de infectar outras células. No caso de retrovírus (HIV, por exemplo) as enzimas de Fusão e a Transcriptase Reversa também possuem um papel essencial no processo de replicação do vírus. A enzima de Fusão é necessária para a penetração do material genético do vírus e a Transcriptase Reversa na conversão do RNA viral original em um RNA que possa ser lido pela célula infectada. Se fosse possível introduzir no organismo hospedeiro um inibidor perfeito, isto é, capaz de bloquear totalmente todas as enzimas de alguma das classes citadas, o ciclo de replicação do vírus seria interrompido e a infecção viral cessaria. No caso real, o efeito dos inibidores dependerá da sua eficácia.

Perelson & Nelson [17] apresentam alguns modelos para a dinâmica viral com inibidores. Entretanto consideram a dinâmica celular (na ausência de vírions) diferente do modelo que apresentamos na Seção 3.1. Assim, os modelos apresentados neste capítulo tem como base os modelos que utilizamos no capítulo anterior com o acréscimo de termos baseados nos modelos de Perelson & Nelson.

(Seção 4.1, 4.2 e 4.3 a

As dinâmicas considerando inibidores perfeitos de Protease, Transcriptase Reversa e Fusão são modeladas nas Seções 4.1, 4.2 e 4.3, respectivamente. Como inibidores perfeitos são hipotéticos, apresentamos em seguida modelos que consideram inibidores não perfeitos. Detalharemos isto na Seção 4.4. Em seguida abordamos a dinâmica considerando o tratamento de inibidores combinados. Com base na análise deste modelo concluímos que a combinação de inibidores propicia um tratamento mais eficaz que os inibidores separados. Modelamos então a dinâmica dos inibidores combinados considerando também a resposta do sistema imunológico (Seção 4.6) e o período de latência (Seção 4.7).

Para cada uma das dinâmicas acima citadas nós realizamos a análise do modelo que a descreve. Mais precisamente, encontramos seus pontos de equilíbrio e provamos propriedades de estabilidade global similares as obtidas para os modelos do Capítulo 3, o que está

detalhado logo após a modelagem de cada uma das dinâmicas. Como mencionamos no Capítulo anterior, a propriedade de positividade dos modelos apresentados neste trabalho seguem como caso particular da Proposição 5.17 e por isso já serão consideradas válidas.

4.1 Inibidor de Protease Perfeito

O Inibidor de Protease (IP) impede que a célula infectada não produza os componentes necessários para montar um vírion infectante. Desta forma as células continuarão a produzir vírions (supostamente com a mesma taxa com que produziam antes da presença do inibidor), mas estes vírions serão incapazes de infectar outras células.

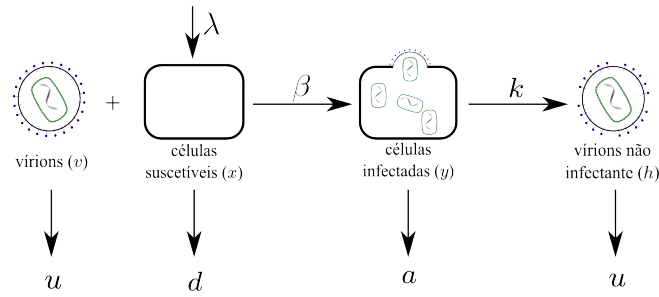


Figura 4.1: *Dinâmica do vírus com inibidor de protease.*

Denotaremos a concentração de vírions não infectantes, de acordo com o tempo, por h . Note que neste caso não haverá produção de vírions infectantes no sistema, de modo que estes deverão extinguir-se. O sistema de equações diferenciais ordinárias que representa a dinâmica será:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= -uv \\ \dot{h} &= ky - uh \end{cases} \quad (4.1)$$

Análise do Modelo

Pontos de Equilíbrio

Teorema 4.1. *O sistema acima possui (4.1) um ponto de equilíbrio:*

$$X_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right).$$

Demonstração: A equação $-uv = 0$ implica em $v = 0$. Então de $0 = \beta xv - ay = -ay$ e de $0 = \lambda - dx - \beta xv = \lambda - dx$ obtemos $y = 0$ e $x = \lambda/d$, respectivamente. Como $0 = ky - uh = -uh$ temos $h = 0$. ■

Estabilidade das Soluções

Lema 4.2. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (4.1) contido em*

$$E = \{X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3; \mu_i \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

é o ponto de equilíbrio X_1 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, y^*, v^*, h^*) = X_1$ e $A \in E$ um conjunto positivamente invariante pelo sistema em questão e $(x, y, v, h) \in A$, então $(x, y, v, h) = X_1 + \mu_2 e_2 + \mu_3 e_3$ para algum μ_2 e μ_3 . Logo devemos ter e_1 e e_4 ortogonais a

$$\frac{d}{dt}(x^*, y, v, h).$$

Portanto

$$\langle (1, 0, 0, 0), (-\beta x^* v, \beta x^* v - ay, -uv, ky) \rangle = 0 \Rightarrow v = 0 \text{ e}$$

$$\langle (0, 0, 0, 1), (0, -ay, 0, ky) \rangle = 0 \Rightarrow y = 0.$$

Logo $(x, y, v, h) = X_1$. ■

Teorema 4.3. *O Sistema (4.1) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 com condições iniciais em seu interior é globalmente assintoticamente estável em X_1 .*

Demonstração: Seja (x^*, y^*, v^*, h^*) um dos pontos equilíbrio e consideremos a função escalar $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^4 \rightarrow \mathbb{R}$ definida por

$$V = x - x^* \ln \frac{x}{x^*} + y + \frac{\lambda \beta}{du} v + ha/k.$$

Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em $\mathbb{R}_{\geq 0}^4$ e que o único subconjunto de $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^4; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante por (4.1) é o ponto equilíbrio em questão. Usando a Proposição 2.17 e (4.1) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= (\lambda - dx - \beta xv) \left(1 - \frac{x}{x^*}\right) + \beta xv - ay - \frac{\lambda \beta}{d} v + \frac{a}{k} (ky - uh) \\ &= \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x}{x^*} + dx^* + \beta x^* v + \beta xv - ay - \frac{\lambda \beta}{d} v + ay - \frac{a}{k} uh \\ &= \lambda - dx - \lambda \frac{x}{x^*} + dx^* + \beta x^* v - \frac{\lambda \beta}{d} v - \frac{a}{k} uh. \end{aligned}$$

Como $\beta x^* v = \beta \lambda v / d$ e $auh/k \geq 0$ segue

$$\dot{V}(X) \leq \lambda - dx - \lambda \frac{x}{x^*} + dx^*$$

sendo a igualdade válida se, e somente se, $h = 0$. Pela Proposição 2.20 temos $\dot{V}(X) \leq 0$, podendo ser igual somente se $x = x^*$. Então o Lema 4.2 garante o resultado. ■

4.2 Inibidor de Transcriptase Reversa Perfeito

Como apenas os retrovírus precisam da enzima Transcriptase Reversa para sua replicação, este tipo de tratamento só irá surtir algum efeito para infecções por retrovírus. Por isso, nessa seção v denota a concentração de um retrovírus.

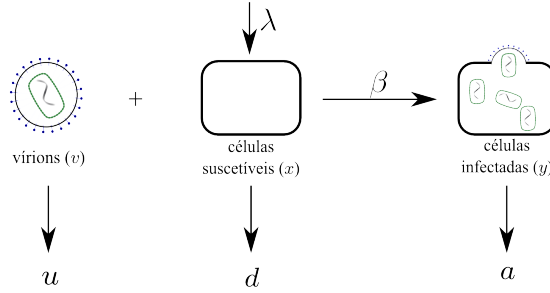


Figura 4.2: *Dinâmica do vírus com inibidor de transcriptase reversa.*

Consideramos a Dinâmica Básica 3.1 e então adicionamos as alterações devido a presença do Inibidor de Transcriptase Reversa (ITR).

Se o ITR for perfeito, então nenhum RNA viral será convertido em DNA viral, de forma que a célula infectada não poderá ler o RNA do vírus e, assim, não produzirá novos vírus. Isto é, a quantidade de novos vírions gerados por célula infectada será nula: $k = 0$.

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= -uv \end{cases} \quad (4.2)$$

Análise do Modelo

Pontos de Equilíbrio

Teorema 4.4. *O Sistema (4.2) possui um único ponto de equilíbrio:*

$$X_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right).$$

Demonstração: Resolvendo $-uv = 0$ obtemos que $v = 0$. Então de $0 = \beta xv - ay = -ay$ obtemos $y = 0$. Usando $0 = \lambda - dx - \beta xv = \lambda - dx$ conclui-se $x = \lambda/d$. ■

Estabilidade das Soluções

Lema 4.5. *O único conjunto positivamente invariante pelo Sistema (4.2) contido em*

$$E = \{X_1 + \mu e_3; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^3$$

é o ponto de equilíbrio X_1 .

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Sejam $(x^*, y^*, v^*) = X_1$ e $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante pelo sistema em questão e $(x, y, v) \in A$. Então devemos ter e_1 ortogonal a $\frac{d}{dt}(x^*, y, v)$. Disso temos que

$$\langle (1, 0, 0), (-\beta x^* v, \beta x^* v - ay, -uv) \rangle = 0 \Rightarrow v = 0.$$

Logo $(x, y, v) = X_1$. ■

Teorema 4.6. *O Sistema (4.2) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^3 com condições iniciais em seu interior é globalmente assintoticamente estável em X_1 .*

Demonstração: Seja $V : \mathbb{R}_{\geq 0}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ definida por:

$$V = x - x^* \ln \frac{x}{x^*} + y + \frac{\lambda \beta}{du} v$$

Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V} \leq 0$ em $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ e que o único subconjunto de $E = \{X \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante por (4.2) é o ponto equilíbrio X_1 . Usando a Proposição 2.17 e as equações do Sistema (4.2) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \beta xv - \lambda \frac{x}{x^*} + dx^* + \beta x^* v + \beta xv - ay - \frac{\lambda \beta}{d} v \\ &= \lambda - dx - \lambda \frac{x}{x^*} + dx^* + \beta x^* v - ay - \frac{\lambda \beta}{d} v. \end{aligned}$$

Da Proposição 2.20 segue:

$$\dot{V}(X) \leq \beta x^* v - ay - \frac{\lambda\beta}{d} v$$

sendo a igualdade será válida só se $x = x^*$. Como $\beta x^* v = \beta\lambda v/d$ e $-ay \leq 0$ segue $\dot{V}(X) \leq 0$ com a igualdade válida só se $y = 0$. Pelo Lema 4.5 segue o resultado. ■

4.3 Inibidor de Fusão Perfeito

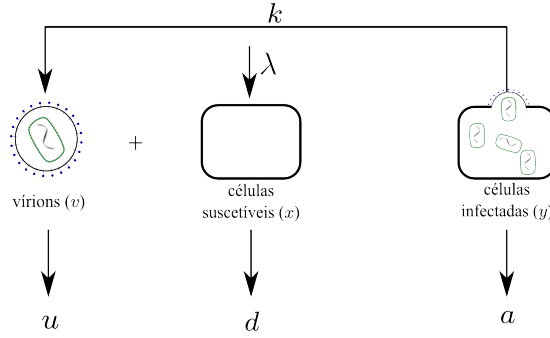


Figura 4.3: *Dinâmica do vírus com inibidor de fusão.*

Os vírus realizam a fase de penetração na célula hospedeira injetando o seu material genético ou fundindo-se a célula. No segundo caso, os vírus necessitam da enzima de fusão. Se essa enzima for totalmente inibida, a taxa de infecciosidade do vírus será nula: $\beta = 0$. Como isto só é válido para vírus que utilizem a fusão como meio de penetração do seu material genético, nesta seção, v denota a concentração de um vírus que utiliza tal processo.

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx \\ \dot{y} &= -ay \\ \dot{v} &= ky - uv \end{cases} \quad (4.3)$$

Análise do Modelo

Pontos de Equilíbrio

Teorema 4.7. *O Sistema (4.3) possui apenas um ponto de equilíbrio:*

$$X_1 = \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right).$$

Demonstração: A equação $-ay = 0$ implica $y = 0$. Então $0 = ky - uv = -uv$ garante $v = 0$ e de $0 = \lambda - dx - \beta xv = \lambda - dx$ temos $x = \lambda/d$. ■

Estabilidade das Soluções

Teorema 4.8. *O Sistema (4.3) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^3 com condições iniciais em seu interior é globalmente assintoticamente estável em X_1 .*

Demonstração: Devido a simplicidade deste modelo, demonstraremos a estabilidade resolvendo explicitamente o sistema de equações diferenciais. Das equações de \dot{x} e \dot{y} obtemos

$$x(t) = e^{-dt} \left(x_0 - \frac{\lambda}{d} \right) + \frac{\lambda}{d} \quad \text{e} \quad y(t) = e^{-at} y_0$$

onde $x_0 = x(0)$ e $y_0 = y(0)$. Assim $\dot{v} = ky - uv = ke^{-at} y_0 - uv$, donde

$$\begin{aligned} v(t) &= e^{-ut} \left(\int e^{ut} k y_0 e^{-at} dt + m \right) \\ &= e^{-ut} \left(k y_0 \int e^{ut-at} dt + m \right) \\ &= e^{-ut} \left(\frac{k y_0 e^{-t(u+a)}}{u+a} + m \right) \end{aligned}$$

onde m é uma constante. Impondo $v(0) = v_0$ temos $m = v_0 - k y_0 / (u + a)$. Assim

$$v(t) = e^{-t(2u+a)} \frac{k y_0}{u+a} + e^{-ut} \left(v_0 - \frac{k y_0}{u+a} \right).$$

Observe agora que

$$\begin{aligned} \lim_{t \rightarrow \infty} x(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left[e^{-dt} \left(x_0 - \frac{\lambda}{d} \right) + \frac{\lambda}{d} \right] = \frac{\lambda}{d} \\ \lim_{t \rightarrow \infty} y(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} [e^{-at} y_0] = 0 \\ \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left[e^{-t(2u+a)} \frac{k y_0}{u+a} + e^{-ut} \left(v_0 - \frac{k y_0}{u+a} \right) \right] = 0. \end{aligned}$$

Portanto X_1 é globalmente, assintoticamente estável. ■

4.4 Inibidores Não Perfeitos

Difícilmente um inibidor será perfeito, ou seja, os inibidores não conseguirão impedir determinada ação do vírus em 100% dos casos. Denotamos por η a eficácia do inibidor, isto é, se o inibidor fosse perfeito teríamos $\eta = 1$ e se o inibidor não estivesse agindo, $\eta = 0$. Nesta seção abordamos os modelos para inibidores cuja eficácia é inferior a 1. Como já

mencionamos, os Inibidores de Fusão e de Transcriptase Reversa são específicos para determinados tipos de vírus. Por isso, sempre que estivermos considerando a presença do IF ficará implícito que o vírus em questão utiliza o mecanismo de fusão e se considerarmos o ITR, então o vírus em questão deve ser um retrovírus.

Esclarecido isso, os modelos na presença de cada inibidor serão:

$$\text{IP} \rightarrow \begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay \\ \dot{v} = (1 - \eta_p)ky - uv \\ \dot{h} = \eta_p ky - uh \end{cases} \quad (4.4)$$

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay \\ \dot{v} = k(1 - \eta_t)y - uv \end{cases} \leftarrow \text{ITR} \quad (4.5)$$

$$\text{IF} \rightarrow \begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - (1 - \eta_f)\beta xv \\ \dot{y} = (1 - \eta_f)\beta xv - ay \\ \dot{v} = ky - uv \end{cases} \quad (4.6)$$

onde η_t , η_p e η_f são a eficiência do ITR, do IP e do IF, respectivamente. Como já modelamos os problemas na ausência dos inibidores, consideramos $\eta > 0$.

Análise dos Modelos

Para inibidores não perfeitos a análise é bastante simples pois recaímos em modelos já analisados.

Protease

Observe que os vírus não infectantes h não interferem nas equações das demais concentrações. Tomando $k_p = (1 - \eta_p)k$, o Sistema (4.4) sem a última equação fica na forma

$$\begin{cases} \dot{x} = \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} = \beta xv - ay \\ \dot{v} = k_p y - uv \end{cases}$$

Desta maneira podemos usar os resultados obtidos para o Modelo 3.2. Neste caso a taxa básica de reprodução do vírus na presença do IP será

$$R_0^p = \frac{\beta \lambda k_p}{dau} = \frac{\beta \lambda k(1 - \eta_p)}{dau} = (1 - \eta_p)R_0.$$

Teorema 4.9. *O Sistema (4.4) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0 \right) \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^p}, \frac{du}{\beta k_p} (R_0^p - 1), \frac{d}{\beta} (R_0^p - 1), \frac{d}{\beta} \frac{\eta_p}{1 - \eta_p} (R_0^p - 1) \right). \end{aligned}$$

Demonstração: De maneira análoga à procedida para encontrar os pontos de equilíbrio de (3.2) obtemos $x = \lambda/d$, $y = v = 0$ ou $x = \lambda/(dR_0^p)$, $y = du/(\beta k_p) (R_0^p - 1)$ e $v = d/\beta (R_0^p - 1)$. Considerando o primeiro caso, a equação $\eta_p k_y - uh = \eta_p k_p y/(1 - \eta_p) - uh = 0$ garante $-uh = 0$, isto é $h = 0$. Assim encontramos o ponto de equilíbrio X_1 . Da segunda possibilidade e da equação $\eta_p k_p y/(1 - \eta_p) - uh = 0$ temos

$$h = \frac{\eta_p k_p}{u(1 - \eta_p)} \frac{du}{\beta k_p} (R_0^p - 1) = \frac{d}{\beta} \frac{\eta_p}{1 - \eta_p} (R_0^p - 1)$$

donde obtemos o ponto de equilíbrio X_2 . ■

Lema 4.10. *Seja (x^*, y^*, v^*, h^*) um ponto de equilíbrio do Sistema (4.4). Então toda solução do Sistema (4.4) com condição inicial em*

$$A = \{(x^*, y^*, v^*, h^*) + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

aproxima-se do ponto de equilíbrio (x^, y^*, v^*, h^*) quanto t tende ao infinito.*

Demonstração: Sejam $(x^0, y^0, v^0, h^0) \in A$ e $\phi_t(x^0, y^0, v^0, h^0)$ a solução do Sistema (4.4) que passa por este ponto. Então $x^0 = x^*$, $y^0 = y^*$ e $v^0 = v^*$. Como (x^*, y^*, v^*, h^*) é ponto de equilíbrio do Sistema (4.4) temos

$$\frac{d}{dt} \phi_t(x^0, y^0, v^0, h^0) = (0, 0, 0, \dot{h})$$

onde $\dot{h} = \eta_p k_y^* - uh$. Isto garante que $\phi_t(x^0, y^0, v^0, h^0) \in A$ para todo $t \geq 0$. Logo a solução $\phi_t(x^0, y^0, v^0, h^0)$ deverá ser da forma $(x^*, y^*, v^*, h^*) + h(t)$ onde $h(t)$ é a solução da equação diferencial ordinária $\dot{h} = \eta_p k_y^* - uh$ com condição inicial $h(0) = h^0$, ou seja

$$h(t) = e^{-tu} \left(h^0 - \frac{\eta_p k_y^*}{u} \right) + \frac{\eta_p k_y^*}{u}.$$

Assim

$$\lim_{t \rightarrow \infty} h(t) = \frac{\eta_p k_y^*}{u} = h^* \forall i \in \mathcal{N}.$$

Portanto

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(x^0, y^0, v^0, h^0) = (x^*, y^*, v^*, h^*).$$

■

Teorema 4.11. *Toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$ da Equação Diferencial Ordinária (4.4) tal que*

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0, h_0) \in \mathbb{R}_{>0}^4$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^4$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.4) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

(i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^p \leq 1$ e

(ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^p > 1$.

Demonstração: A limitação de $\phi_t \in \mathbb{R}^4$ segue imediato do resultado de estabilidade para o Sistema (3.2). Segue de mesmo resultado que as soluções do Sistema (4.4) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior irão se aproximar do maior conjunto positivamente invariante em:

(i) $\{X_1 + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ se a taxa básica de reprodução $R_0^p \leq 1$;

(ii) $\{X_2 + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$ se a taxa básica de reprodução $R_0^p > 1$.

Usando o Lema 4.10 segue o resultado desejado. ■

Observe que o inibidor propiciou que a exigência para o equilíbrio livre do vírus diminuísse pois

$$R_0^p = R_0(1 - \eta_p) < R_0$$

e portanto a carga viral do equilíbrio endêmico reduziu:

$$\frac{d}{\beta}(R_0^p - 1) < \frac{d}{\beta}(R_0 - 1).$$

Transcriptase Reversa

Se tomamos $k_t = (1 - \eta_t)k$, o Sistema (4.5) fica na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= k_t y - uv \end{cases}$$

Desta maneira podemos usar os resultados obtidos para o Modelo 3.2. Como a taxa básica de reprodução de um vírus é o número de vírus secundários originados de um vírus introduzido na população quando esta possui apenas indivíduos suscetíveis, temos que a taxa básica de reprodução do retrovírus na presença do ITR será

$$R_0^t = \frac{\beta \lambda k_t}{dau} = \frac{\beta \lambda k(1 - \eta_t)}{dau} = (1 - \eta_t)R_0.$$

Teorema 4.12. *O Sistema (4.5) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right) \text{ e} \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^t}, \frac{du}{\beta k_t} (R_0^t - 1), \frac{d}{\beta} (R_0^t - 1) \right). \end{aligned}$$

Temos ainda que toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$ da Equação Diferencial Ordinária (4.5) tal que

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0) \in \mathbb{R}_{>0}^3$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^3$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.5) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^3 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^t \leq 1$ e
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^t > 1$.

Observe que neste caso a condição para que o ponto de equilíbrio X_1 seja globalmente assintoticamente estável é menos exigente que na ausência do inibidor pois

$$R_0^t = R_0(1 - \eta_t) < R_0.$$

Além disso a carga viral do equilíbrio endêmico será reduzida:

$$\frac{d}{\beta}(R_0^t - 1) < \frac{d}{\beta}(R_0 - 1).$$

Fusão

Se tomarmos $\beta_f = (1 - \eta_f)\beta$, o Sistema (4.6) fica na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta_f xv \\ \dot{y} &= \beta_f xv - ay \\ \dot{v} &= ky - uv \end{cases}$$

Desta maneira podemos usar os resultados obtidos para o Modelo 3.2. A taxa básica de reprodução do vírus na presença do IF será

$$R_0^t = \frac{\beta_f \lambda k}{dau} = \frac{\beta(1 - \eta_f) \lambda k}{dau} = (1 - \eta_f) R_0.$$

Teorema 4.13. *O Sistema (4.6) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right) e \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^f}, \frac{du}{\beta_f k} (R_0^f - 1), \frac{d}{\beta_f} (R_0^f - 1) \right). \end{aligned}$$

Temos ainda que toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$ da Equação Diferencial Ordinária (4.6) tal que

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0) \in \mathbb{R}_{>0}^3$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^3$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.6) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^3 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^f \leq 1$ e,
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^f > 1$.

Observe que a condição para que o ponto de equilíbrio X_1 seja globalmente assintoticamente estável é menos exigente que na ausência do inibidor pois

$$R_0^f = R_0(1 - \eta_f) < R_0$$

e a carga viral do equilíbrio endêmico será reduzida:

$$\frac{d}{\beta}(R_0^f - 1) < \frac{d}{\beta}(R_0 - 1).$$

4.5 Inibidores Combinados

Tratamentos com inibidores combinados têm sido mais eficazes no combate aos retrovírus como o HIV. Segundo as recomendações do Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde Brasileiro [29] a terapia inicial contra o HIV deve incluir a combinação de dois Inibidores de Transcriptase Reversa ou um Inibidor de Transcriptase Reversa com um Inibidor de Protease. Entre as vantagens da utilização de Inibidores de Protease na terapia inaugural está o menor risco de mutação que confirmam resistência viral.

A eficácia da terapia da infecção pelo HIV tem melhorado consideravelmente mas há pacientes que apresentam vírus resistentes e que necessitam de novos esquemas antirretrovirais, denominados “esquemas de resgate”. Diferente da terapia inicial, há escassez de recomendações consensuais específicas para escolha de esquemas de resgate. Isso se deve à relativa carência de ensaios clínicos que tenham comparado diferentes estratégias de resgate recrutando grande número de pacientes. Segundo as recomendações do Programa Nacional de DST e AIDS [29]

“Uma nova droga com grande potencial de atividade deve ser utilizada (por exemplo, de uma classe ainda não usada previamente), preferencialmente, se puder ser associada a pelo menos uma outra droga plenamente ativa ou a alguma droga com potencial de atividade parcial. Drogas, ainda que potentes, quando usadas isoladamente ou em associação a drogas para as quais já há resistência, produzem resposta inferior tanto na proporção de detecção da carga viral, quanto em termos de duração da resposta. A eficácia do esquema de resgate aumenta progressivamente com o número de drogas ativas. Em vários estudos clínicos, a melhor resposta virológica foi atingida com a combinação de três drogas ativas. A adição de mais de três drogas ativas não demonstrou vantagens nos vários estudos publicados...”

O Inibidor de Fusão é indicada para terapia de resgate (exclusivamente) e deve fazer parte de um esquema que contenha, no mínimo, outras duas drogas ativas. Seu mecanismo de ação é diferente das demais classes e, por isso, não há resistência cruzada. A grande desvantagem desse Inibidor é o seu alto custo. Para informações mais detalhadas vide [29].

Consideramos nesta seção as possíveis combinações dos Inibidores de Transcriptase Reversa, Protease e Fusão, no caso em que estes inibidores não são perfeitos. Desta forma, as constantes de eficácia dos inibidores (η_t, η_p, η_f) assumirão valores no intervalo $(0, 1)$.

Análise dos Modelos

Protease e Transcriptase Reversa

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)y - uv \\ \dot{h} &= \eta_p ky - uh \end{cases} \quad (4.7)$$

Tomando $k_{tp} = (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)$ e observando que h não interfere nas três primeiras equações, o sistema pode ser escrito na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta xv \\ \dot{y} &= \beta xv - ay \\ \dot{v} &= k_{tp}y - uv \end{cases}$$

Neste caso a taxa básica de reprodução do vírus será:

$$R_0^{tp} = \frac{\beta \lambda k_{tp}}{dau} = \frac{\beta \lambda k}{dau} (1 - \eta_p)(1 - \eta_t) = (1 - \eta_p)(1 - \eta_t) R_0.$$

Lema 4.14. *Seja (x^*, y^*, v^*, h^*) um ponto de equilíbrio do Sistema (4.7). Então toda solução do Sistema (4.7) com condição inicial em*

$$A = \{(x^*, y^*, v^*, h^*) + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

aproxima-se do ponto de equilíbrio (x^, y^*, v^*, h^*) quanto t tende ao infinito.*

A demonstração deste lema é totalmente análoga a demonstração do Lema 4.10.

Utilizando os resultados obtidos para o Sistema (3.2) e o Lema 4.14 obtemos:

Teorema 4.15. *O Sistema (4.7) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right) e \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^{tp}}, \frac{du}{\beta k_{tp}} (R_0^{tp} - 1), \frac{d}{\beta} (R_0^{tp} - 1), \frac{d}{\beta} \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)} (R_0^{tp} - 1) \right). \end{aligned}$$

Temos ainda que toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$ da Equação Diferencial Ordinária (4.7) tal que

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0, h_0) \in \mathbb{R}_{>0}^4$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^4$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.7) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^{tp} \leq 1$ e
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^{tp} > 1$.

Protease e Fusão

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - (1 - \eta_f)\beta xv \\ \dot{y} &= (1 - \eta_f)\beta xv - ay \\ \dot{v} &= (1 - \eta_p)ky - uv \\ \dot{h} &= \eta_p ky - uh \end{cases} \quad (4.8)$$

Como h não interfere nas três primeiras equações, tomando $k_{pf} = k(1 - \eta_p)$ e $\beta_{pf} = (1 - \eta_f)\beta$ podemos reescrever o Sistema (4.8) na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta_{pf} xv \\ \dot{y} &= \beta_{pf} xv - ay \\ \dot{v} &= k_{pf} y - uv \end{cases}$$

A taxa básica de reprodução do vírus será:

$$R_0^{pf} = \frac{\beta_{pf}\lambda k_{pf}}{da u} = \frac{\beta\lambda k}{da u}(1 - \eta_p)(1 - \eta_f) = (1 - \eta_p)(1 - \eta_t)R_0.$$

Lema 4.16. *Seja (x^*, y^*, v^*, h^*) um ponto de equilíbrio do Sistema (4.8). Então toda solução do Sistema (4.8) com condição inicial em*

$$A = \{(x^*, y^*, v^*, h^*) + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

aproxima-se do ponto de equilíbrio (x^, y^*, v^*, h^*) quanto t tende ao infinito.*

A demonstração deste lema é totalmente análoga a demonstração do Lema 4.10.

Utilizando os resultados obtidos para o Sistema (3.2) e o Lema 4.16 obtemos:

Teorema 4.17. *O Sistema (4.8) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right) \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^{pf}}, \frac{du}{\beta_{pf}k_{pf}} \left(R_0^{pf} - 1 \right), \frac{d}{\beta_{pf}} \left(R_0^{pf} - 1 \right), \frac{d}{\beta_{pf}} \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)} \left(R_0^{pf} - 1 \right) \right). \end{aligned}$$

Temos ainda que toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$ da Equação Diferencial Ordinária (4.8) tal que

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0, h_0) \in \mathbb{R}_{>0}^4$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^4$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.8) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^{pf} \leq 1$ e
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^{pf} > 1$.

Transcriptase Reversa e Fusão

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - (1 - \eta_f)\beta xv \\ \dot{y} &= (1 - \eta_f)\beta xv - ay \\ \dot{v} &= k(1 - \eta_t)y - uv \end{cases} \quad (4.9)$$

Tomando $k_{tf} = k(1 - \eta_t)$, $\beta_{tf} = (1 - \eta_f)\beta$ o Sistema 4.9 pode ser escrito na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta_{tf}xv \\ \dot{y} &= \beta_{tf}xv - ay \\ \dot{v} &= k_{tf}y - uv \end{cases}$$

A taxa básica de reprodução do vírus será:

$$R_0^{tf} = \frac{\beta_{tf}\lambda k_{tf}}{dau} = \frac{\beta\lambda k}{dau}(1-\eta_f)(1-\eta_t) = (1-\eta_f)(1-\eta_t)R_0.$$

Utilizando os resultados obtidos para o Sistema (3.2) obtemos:

Teorema 4.18. *O Sistema (4.9) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0 \right) e \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^{tf}}, \frac{du}{\beta_{tf}k_{tf}} \left(R_0^{tf} - 1 \right), \frac{d}{\beta_{tf}} \left(R_0^{tf} - 1 \right) \right). \end{aligned}$$

Temos ainda que toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^3$ da Equação Diferencial Ordinária (4.7) tal que

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0, h_0) \in \mathbb{R}_{>0}^3$$

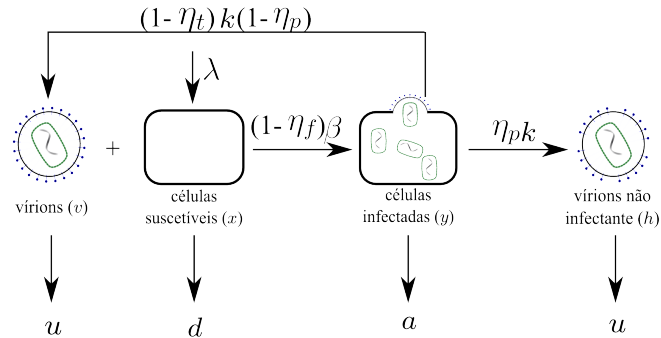
é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^3$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.9) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^3 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^{tf} \leq 1$ e
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^{tf} > 1$.

Protease, Transcriptase Reversa e Fusão

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - (1-\eta_f)\beta xv \\ \dot{y} &= (1-\eta_f)\beta xv - ay \\ \dot{v} &= (1-\eta_p)k(1-\eta_t)y - uv \\ \dot{h} &= \eta_p ky - uh \end{cases} \quad (4.10)$$

Esquemáticamente, a dinâmica pode ser representada pela figura abaixo



O que acontecerá se considerarmos a eficiência de algum dos inibidores nula?
Recaíremos em algum dos modelos já abordados:

Caso	Sistema Equivalente
$\eta_t = \eta_p = \eta_f = 0$	sem Inibidores (3.2)
$\eta_t = \eta_p = 0$	com IF (4.6)
$\eta_t = \eta_f = 0$	com IP (4.4)
$\eta_p = \eta_f = 0$	com ITR (4.5)
$\eta_t = 0$	com IP e IF (4.8)
$\eta_p = 0$	com ITR e IF (4.9)
$\eta_f = 0$	com IP e IF (4.8)

Consideramos então $0 < \eta_t, \eta_p, \eta_f < 1$. Escolhendo $k_{ptf} = (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)$ e $\beta_{tpf} = (1 - \eta_f)\beta$ e como h não interfere nas três primeiras equações, o Sistema (4.10) fica na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta_c xv \\ \dot{y} &= \beta_{tpf} xv - ay \\ \dot{v} &= k_{ptf} y - uv \end{cases}$$

A taxa básica de reprodução do vírus será:

$$R_0^{ptf} = \frac{\beta_{tpf} \lambda k_{ptf}}{dau} = \frac{\beta \lambda k}{dau} (1 - \eta_t)(1 - \eta_p)(1 - \eta_f) = (1 - \eta_t)(1 - \eta_p)(1 - \eta_f) R_0.$$

Lema 4.19. *Seja (x^*, y^*, v^*, h^*) um ponto de equilíbrio do Sistema (4.10). Então toda solução do Sistema (4.10) com condição inicial em*

$$A = \{(x^*, y^*, v^*, h^*) + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^4$$

aproxima-se do ponto de equilíbrio (x^, y^*, v^*, h^*) quanto t tende ao infinito.*

A demonstração deste lema é totalmente análoga a demonstração do Lema 4.10.

Utilizando os resultados obtidos para o Sistema (3.2) e o Lema 4.16 obtemos:

Teorema 4.20. *O Sistema (4.10) possui dois pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0 \right) \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^{ptf}}, \frac{du}{\beta_{tpf} k_{ptf}} (R_0^{ptf} - 1), \frac{d}{\beta_{tpf}} (R_0^{ptf} - 1), \frac{d}{\beta_{tpf} (1 - \eta_p) k (1 - \eta_t)} (R_0^{ptf} - 1) \right). \end{aligned}$$

Temos ainda que toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^4$ da Equação Diferencial Ordinária (4.10) tal que

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0, h_0) \in \mathbb{R}_{>0}^4$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^4$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.10) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^4 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^{ptf} \leq 1$ e
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^{ptf} > 1$.

4.6 Inibidores Combinados e Resposta Imune

Pelas análises feitas neste capítulo, a combinação dos três inibidores foi o tratamento mais eficaz para reduzir a carga viral e propiciar mais chances de eliminar a infecção (considerando os inibidores não perfeitos). Abordemos agora a dinâmica considerando também a defesa do próprio organismo hospedeiro.

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - (1 - \eta_f)\beta xv \\ \dot{y} &= (1 - \eta_f)\beta xv - ay - yz \\ \dot{v} &= (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)y - uv \\ \dot{h} &= \eta_p ky - uh \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{cases} \quad (4.11)$$

Análise do Modelo

Procedendo de maneira análoga ao modelo com inibidores e sem a resposta imunológica, podemos reduzir a análise do modelo acima (excluindo a equação de \dot{h} que não interfere nas demais) na forma

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta' xv \\ \dot{y} &= \beta' xv - ay - yz \\ \dot{v} &= k'y - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{cases} \quad (4.12)$$

onde $k' = (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)$ e $\beta' = (1 - \eta_f)\beta$. Para este modelo temos

$$\begin{aligned} R_0^{ptf} &= \frac{\beta' \lambda k'}{dau} = (1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)R_0, \\ P_0^{ptf} &= \left(1 - \frac{1}{R_0^{ptf}}\right) I_0 \text{ e} \\ R_I^{ptf} &= 1 + \frac{R_0^{ptf}}{I_0}. \end{aligned}$$

Lema 4.21. *Seja $(x^*, y^*, v^*, h^*, z^*)$ um ponto de equilíbrio do Sistema (4.11). Então toda solução do Sistema (4.11) com condição inicial em*

$$A = \{(x^*, y^*, v^*, h^*, z^*) + \mu e_4; \mu \in \mathbb{R}\} \cap \mathbb{R}_{\geq 0}^5$$

aproxima-se do ponto de equilíbrio $(x^, y^*, v^*, h^*, z^*)$ quanto t tende ao infinito.*

A demonstração deste lema é totalmente análoga a demonstração do Lema 4.10.

Utilizando os resultados obtidos para o Sistema (3.2) e o Lema 4.21 obtemos:

Teorema 4.22. *O Sistema (4.11) possui três pontos de equilíbrios dados por*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0, 0\right) \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR_0^{ptf}}, \frac{du}{\beta'k'}(R_0^{ptf} - 1), \frac{d}{\beta'}(R_0^{ptf} - 1), \frac{d}{\beta'}(R_0^{ptf} - 1)\frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}, 0\right) \\ X_3 &= \left(\frac{\lambda}{dR_I}, \frac{\lambda}{aI_0}, \frac{dR_0^{ptf}}{\beta'I_0}, \frac{dR_0^{ptf}}{\beta'I_0}\frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}, a\left[\frac{R_0^{ptf}}{R_I} - 1\right]\right). \end{aligned}$$

Demonstração: Pelo cálculo dos pontos equilíbrio do Sistema (3.6) temos três opções para x, y, v e z :

1^a $x = \lambda/d$ e $y = v = z = 0$. Então a equação $0 = \eta_p ky - uh = -uh$ garante $h = 0$.

Disso segue o ponto de equilíbrio X_1 .

2^a $x = \lambda/(dR_0^{ptf})$, $y = \lambda/a\left[1 - (R_0^{ptf})^{-1}\right]$, $vd/\beta(R_0^{ptf} - 1)$ e $z = 0$. Temos então

$$h = \frac{\eta_p k}{u} y = \frac{\eta_p k'}{u(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)} \frac{du}{\beta'k'}(R_0^{ptf} - 1) = \frac{d}{\beta'}(R_0^{ptf} - 1) \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}.$$

Obtemos então o ponto de equilíbrio X_2 .

3^a $x = \lambda/(dR_I)$, $y = \lambda/(aI_0)$, $v = dR_0^{ptf}/(\beta'I_0)$ e $z = a\left[R_0^{ptf}/R_I - 1\right]$. Novamente da equação $\eta_p ky - uh = 0$ obtemos

$$h = \frac{\eta_p k}{u} y = \frac{\eta_p k'}{u(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)} \frac{\lambda}{aI_0} = \frac{dR_0^{ptf}}{\beta'I_0} \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}$$

Com isso obtemos o ponto de equilíbrio X_3 . ■

Observe que o Sistema 4.12 é o mesmo sistema que (3.6), donde podemos concluir as seguintes propriedades:

Teorema 4.23. *Toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^5$ da Equação Diferencial Ordinária (4.11) tal que*

$$\phi_{t_0} = (x_0, y_0, v_0, h_0, z_0) \in \mathbb{R}_{>0}^5$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^5$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.11) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^5 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R_0^{ptf} \leq 1$; e
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R_0^{ptf} > 1$.

4.7 Inibidores Combinados, Latência e Resposta Imune

Unindo os Sistemas 3.8 e 4.11 obtemos o modelo considerando o período de latência, a resposta do sistema imunológico e os inibidores combinados:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - (1 - \eta_f)\beta xv \\ \dot{w} &= (1 - \eta_f)\beta xv - sw \\ \dot{y} &= rw - ay - yz \\ \dot{v} &= (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)y - uv \\ \dot{h} &= \eta_p ky - uh \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{cases} \quad (4.13)$$

Análise do Modelo

Como h não interfere nas equações da variação das demais concentrações, tomando $k' = (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)$ e $\beta' = (1 - \eta_f)\beta$ podemos reduzir a nossa análise ao modelo

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \beta' xv \\ \dot{w} &= \beta' xv - sw \\ \dot{y} &= rw - ay - yz \\ \dot{v} &= k'y - uv \\ \dot{z} &= cyz - bz \end{cases} \quad (4.14)$$

Mas este modelo é exatamente o mesmo que (3.8), donde podemos concluir as propriedades de estabilidade. Vejamos que, neste caso, teremos

$$\begin{aligned} R'_0 &= \frac{\beta' \lambda k' r}{daus} = (1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f) \frac{\beta \lambda k r}{daus} = (1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f) R_0^l \\ I'_0 &= \frac{c \lambda r}{das} = I_0^l \\ P'_0 &= \left(1 - \frac{1}{R'_0}\right) I_0^l \text{ e} \\ R'_I &= 1 + \frac{R'_0}{I_0^l}. \end{aligned}$$

Pontos de Equilíbrio

Teorema 4.24. *O Sistema (4.13) possui três pontos de equilíbrio:*

$$\begin{aligned} X_1 &= \left(\frac{\lambda}{d}, 0, 0, 0, 0, 0 \right), \\ X_2 &= \left(\frac{\lambda}{dR'_0}, \frac{dau}{\beta' k' r} (R'_0 - 1), \frac{du}{\beta' k'} (R'_0 - 1), \frac{d}{\beta'} (R'_0 - 1), (R'_0 - 1) \frac{d}{\beta'} \eta, 0 \right) \text{ e} \\ X_3 &= \left(\frac{\lambda}{dR'_I}, \frac{\lambda R'_0}{s I_0^l R'_I}, \frac{r \lambda}{s a I_0^l}, \frac{dR'_0}{\beta' I_0^l}, \frac{dR'_0}{\beta' I_0^l} \eta, a \left(\frac{R'_0}{I_0^l} - 1 \right) \right), \end{aligned}$$

onde

$$\eta = \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}.$$

Demonstração: Pelo Teorema 3.14 temos três opções para x, w, y, v e z :

1^a $x = \lambda/d$ e $y = w = v = z = 0$. Então a equação $0 = \eta_p k y - u h = -u h$ garante $h = 0$.

Disso segue o ponto de equilíbrio X_1 .

2^a $x = \lambda/(dR'_0)$, $w = dau/(\beta k r)(R'_0 - 1)$, $y = du/(\beta k)(R'_0 - 1)$, $v = d/\beta(R'_0 - 1)$ e $z = 0$.

Temos então

$$h = \frac{\eta_p k}{u} y = \frac{\eta_p k'}{u(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)} \frac{du}{\beta' k'} (R'_0 - 1) = \frac{d}{\beta'} (R'_0 - 1) \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}.$$

Obtemos então o ponto de equilíbrio X_2 .

3^a $x = \lambda/(dR'_I)$, $w = \lambda R'_0/(s I_0^l R'_I)$, $y = \lambda/(a I_0^l)$, $v = dR'_0/(\beta' I_0^l)$ e $z = a \left[\frac{R'_0}{R'_I} - 1 \right]$.

Novamente da equação $\eta_p k y - u h = 0$ obtemos

$$h = \frac{\eta_p k}{u} y = \frac{\eta_p k'}{u(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)} \frac{r \lambda}{s a I_0} = \frac{dR'_0}{\beta' I_0^l} \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}$$

Com isso obtemos o ponto de equilíbrio X_3 .

Estabilidade das Soluções

Teorema 4.25. *Toda solução $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \mathbb{R}^6$ da Equação Diferencial Ordinária (4.13) tal que*

$$\phi_{t_0} = (x_0, w_0, y_0, v_0, h_0, z_0) \in \mathbb{R}_{>0}^6$$

é limitada e $\phi_t \in \mathbb{R}_{>0}^6$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso o Sistema (4.11) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^6 e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) X_1 se a taxa básica de reprodução $R'_0 \leq 1$,
- (ii) X_2 se a taxa básica de reprodução $R'_0 > 1$ e a taxa básica de redução $P'_0 \leq 1$ e
- (iii) X_3 se a taxa básica de redução $P'_0 > 1$.

4.8 Conclusões

Os modelos para dinâmicas virais com introdução de inibidores perfeitos possui um único ponto de equilíbrio cuja concentração de células suscetíveis coincidem com a concentração para a dinâmica sem infecção viral: λ/d . As demais concentrações, no equilíbrio, são nulas. Este ponto é globalmente assintoticamente estável independente da taxa básica de reprodução e da taxa básica de defesa. Isto significa que qualquer solução, independente da condição inicial, tenderá a este ponto a longo prazo. Em termos biológicos a presença de inibidores representa a erradicação da infecção. Como comentamos anteriormente não existem inibidores artificiais perfeitos, de forma que estes modelos descrevem uma situação hipotética.

Para os modelos considerando os inibidores não perfeitos obtivemos resultados bastante similares aos dos modelos do Capítulo 3, isto é, a permanência da infecção dependerá diretamente das taxas básicas de reprodução e de ataque. Se a taxa básica de reprodução for menor que ou igual a 1, a concentração de células suscetíveis tenderá a λ/d . Como já vimos, λ/d é a concentração de células suscetíveis no ponto de equilíbrio na ausência de infecção viral. Se a taxa básica de reprodução for superior a 1 teremos que a infecção irá persistir no organismo. No caso dos modelos que consideram a resposta do sistema imunológico teremos que o sistema imunológico tenderá a continuar combatendo a infecção se a taxa básica de redução do vírus for superior a 1.

Para facilitar a comparação consideramos neste capítulo a seguinte notação para as taxas básicas de reprodução do vírus:

Dinâmica	Notação	Valor
Básica	R_0	$\frac{\beta\lambda k}{dau}$
IP	R_0^p	$R_0(1 - \eta_p)$
ITR	R_0^t	$R_0(1 - \eta_t)$
IF	R_0^f	$R_0(1 - \eta_f)$
IP e ITR	R_0^{pt}	$R_0(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)$
IP e IF	R_0^{pf}	$R_0(1 - \eta_p)(1 - \eta_f)$
ITR e IF	R_0^{tf}	$R_0(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$
Inibidores Combinados*	R_0^{ptf}	$R_0(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$
Inibidores Combinados*, Resposta Imune e Latência	R'_0	$\frac{r}{s} R_0^{ptf}$

* IP, ITR e IF.

Como as constantes η_p , η_t e $\eta_f \in (0,1)$, pois denotam a eficácia dos inibidores, e $r/a < 1$ temos que

$$R'_0 < R_0^{ptf} < \begin{cases} R_0^{pt} \\ R_0^{pf} \\ R_0^{tf} \end{cases} < \begin{cases} R_0^p \\ R_0^t \\ R_0^f \end{cases} < R_0.$$

Conclui-se disto que as constantes η que denotam a eficiência dos inibidores são fundamentais para a redução da taxa básica de crescimento do vírus. Além disso, para o modelo considerando a resposta do sistema imunológico, teremos que a carga viral dos equilíbrios endêmicos serão reduzidos:

Carga viral no equilíbrio endêmico sem combate do organismo:

$$\begin{aligned}
\text{com Inibidores} &\rightarrow \frac{d}{\beta'}(R'_0 - 1) \\
&= \frac{d}{(1-\eta_f)\beta}[(1-\eta_p)(1-\eta_t)(1-\eta_f)R_0^l - 1] \\
&= \frac{d}{(1-\eta_f)\beta}[(1-\eta_p)(1-\eta_t)(1-\eta_f)R_0^l - 1] \\
&= \frac{d}{\beta}(1-\eta_p)(1-\eta_t)R_0^l - \frac{d}{(1-\eta_f)\beta} \\
&< \frac{d}{\beta}R_0^l - \frac{d}{(1-\eta_f)\beta} \\
&< \frac{d}{\beta}R_0^l - \frac{d}{\beta} \leftarrow \text{sem Inibidores}
\end{aligned}$$

Carga viral no equilíbrio endêmico com combate do organismo:

$$\begin{aligned}
\text{com Inibidores} &\rightarrow \frac{dR'_0}{\beta'I_0^l}\eta \\
&= \frac{dR_0^l}{(1-\eta_f)\beta I_0^l}(1-\eta_p)(1-\eta_t)(1-\eta_f)\frac{\eta_p}{(1-\eta_p)(1-\eta_t)} \\
&= \frac{dR_0^l}{\beta I_0^l}\eta_p \\
&< \frac{dR_0^l}{\beta I_0^l}(1-\eta_f) \leftarrow \text{sem Inibidores}
\end{aligned}$$

Portanto os inibidores podem auxiliar a reduzir a taxa básica a ponto de eliminar a infecção ou, ao menos, poderá reduzir a carga viral. Além disso a combinação de inibidores

mostra-se mais efetiva que o uso de apenas um inibidor. Este fato é bastante relevante pois os inibidores causam efeitos colaterais ao paciente. Então para obter a mesma redução na carga viral pode-se aplicar uma quantidade maior de um inibidor (aumentando a sua eficiência) ou combiná-lo com outros, de acordo com o que for mais benéfico ao paciente.

Capítulo 5

Dinâmica do Vírus *in Vivo* com Variação Antigênica

O vírus pode sofrer alterações na sua composição gerando novas estirpes, isto auxilia o a escapar do combate do sistema imunológico como descrevemos no Capítulo 1. O organismo desencadeia então uma nova resposta imunológica, isto é, ativa a produção de diferentes células de defesa para combater esta nova estirpe. Nowak & Bangham [19] propuseram um modelo para descrever esse encadeamento de novas estirpes de vírus e novas células de defesa. Exceto para as células suscetíveis, as equações individuais são descritas da mesma maneira que nos modelos para uma única estirpe, como descrevemos no Capítulo 3. Considerando que todas as variantes do vírus ataquem o mesmo tipo de célula (caso contrário teríamos apenas n modelos repetidos), a concentração de células suscetíveis irá reduzir de acordo com a taxa de infecciosidade de cada estirpe.

Souza & Zubelli [25] provaram as propriedades de estabilidade para este modelo, o que está detalhado na Seção 5.1. Na Seção 5.2 estendemos o modelo acima para o caso em que as estirpes possam entrar no período de latência e provamos as propriedades de estabilidade análogas as obtidas por Souza & Zubelli [25] para o modelo sem latência. Finalizamos propondo um sistema que modela a dinâmica com todas as variáveis citadas ao longo do texto: células suscetíveis, infectadas no período latente e infectadas produzindo vírions; Inibidores de Protease, Transcriptase Reversa e Fusão; e n variações antigênicas. A descrição deste modelo bem como a sua análise são apresentadas na Seção 5.3 e são originais deste trabalho.

Lembramos que a propriedade de positividade dos modelos apresentados neste trabalho seguem como caso particular da Proposição 5.17.

5.1 Com Resposta Imune

O modelo proposto por Nowak & Bangham [19] considera que as constantes a, u, c e b não dependem do tipo de vírus, isto é, o tempo médio de vida das células infectadas, dos vírions e das células de defesa serão as mesmas independente da estirpe do vírus:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\ \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k y_i - u v_i \\ \dot{z}_i &= c y_i z_i - b z_i \end{cases}$$

Uma generalização natural deste modelo foi proposta por Souza & Zubelli [25]:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\ \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a_i y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k_i y_i - u_i v_i \\ \dot{z}_i &= c_i y_i z_i - b_i z_i \end{cases} \quad (5.1)$$

Note que, se definirmos

$$\bar{v}_i = \frac{v_i k}{k_i}, \quad \bar{\beta}_i = \frac{k_i \beta_i}{k}$$

onde k é uma constante positiva qualquer, temos

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \bar{\beta}_i \frac{k}{k_i} \bar{v}_i \frac{k_i}{k} = \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \bar{\beta}_i \bar{v}_i; \\ \dot{y}_i &= x \bar{\beta}_i \frac{k}{k_i} \bar{v}_i \frac{k_i}{k} - a_i y_i - y_i z_i = x \bar{\beta}_i \bar{v}_i - a_i y_i - y_i z_i \quad \text{e} \\ \dot{\bar{v}}_i &= \frac{k}{k_i} \dot{v}_i = k y_i - u_i \bar{v}_i. \end{aligned}$$

Assim o Sistema (5.1) é equivalente ao sistema

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\ \dot{y}_i &= \beta_i x v_i - a_i y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k y_i - u_i v_i \\ \dot{z}_i &= c_i y_i z_i - b_i z_i \end{cases} \quad (5.2)$$

para $i = 1, \dots, n$. Esse sistema possui $3n+1$ equações, logo estamos trabalhando em \mathbb{R}^{3n+1} . Denotemos nesta seção o octante não negativo de \mathbb{R}^{3n+1} por Ω e seu interior por $\Omega_{>0}$.

Análise do Modelo

Resultados Preliminares

Cada estirpe possuirá suas próprias taxas básicas. Generalizando o obtido no modelo com resposta imunológica sem a variação antigênica, temos:

$$\begin{aligned}R_0^i &= \frac{\beta_i \lambda k}{da_i u_i} \\I_0^i &= \frac{c_i \lambda}{a_i b_i} \\R_I^i &= 1 + \frac{R_0^i}{I_0^i} \\P_0^i &= \left(1 - \frac{1}{R_0^i}\right) I_0^i\end{aligned}$$

Sem perda de generalidade podemos assumir que as taxas básicas de reprodução dos n vírus estão indexadas em ordem decrescente, isto é,

$$R_0^i \geq R_0^{i+1}$$

para $i = 1, 2, \dots, n-1$. Denotemos o conjunto de todos os índices por $\mathcal{N} := \{1, 2, \dots, n\}$.

Dado um conjunto de índices $\mathcal{I} \subseteq \mathcal{N}$ usaremos a seguinte notação:

$$\rho_0^{\mathcal{I}} := \sum_{i \in \{\mathcal{I}\}} \frac{R_0^i}{I_0^i}.$$

Nos capítulos anteriores a taxa básica de redução do vírus foi determinante para a caracterização das propriedades globais de estabilidade, sendo que o sistema imunológico continuará agindo a longo prazo se $P_0 > 1$. Podemos dizer que, neste caso, a resposta do sistema imunológico é "forte". Para o modelo considerando variações antigênicas teremos n taxas de redução do vírus: P_0^i . Por isso é conveniente definirmos o conjunto de índices tais que a taxa básica de redução do vírus seja superior a 1.

Definição 5.1. *O conjunto de resposta forte de \mathcal{N} é o conjunto \mathcal{S} tal que*

$$\mathcal{S} = \{i \in \mathcal{N}; P_0^i > 1\}.$$

Neste texto \mathcal{S} sempre denotará o conjunto de resposta forte de \mathcal{N} .

É natural esperar que, em alguns casos, o sistema imunológico tenha uma resposta mais agressiva quanto mais agressivo for o vírion. Em termos das taxas básicas estamos

supondo que $I_0^i \geq I_0^{i+1}$ para todo $i = 1, \dots, n-1$. Teríamos assim que

$$P_0^i = I_0^i - \frac{1}{R_0^i} \geq I_0^{i+1} - \frac{1}{R_0^{i+1}} = P_0^{i+1}$$

pois estamos considerando $R_0^i \geq R_0^{i+1}$. Logo, o conjunto de resposta forte seria da forma $\mathcal{S} = \{1, \dots, m\}$ para algum $m \in \mathcal{N}$. Esta idéia nos leva a seguinte definição:

Definição 5.2. Dizemos que o conjunto de resposta forte \mathcal{S} é um **conjunto consistente** se satisfaz a seguinte condição:

$$j \in \mathcal{S} \Rightarrow i \in \mathcal{S}; \quad \forall i < j, \quad i \in \mathcal{N}.$$

Outro conjunto que será útil para explicitar os pontos de equilíbrio do Sistema 5.2 será o conjunto de índices tais que as concentrações das células de defesa correspondentes existam no equilíbrio. Em outras palavras, este será o conjunto de estirpes antigênicas¹.

Definição 5.3. Um conjunto $\mathcal{I} \in \mathcal{S}$ é dito **antigênico** se $R_0^i \geq 1 + \rho_0^I$, $\forall i \in \mathcal{I}$.

Se $\mathcal{S} \neq \emptyset$, então existe $i \in \mathcal{N}$ tal que $P_0^i > 1$. Assim

$$\frac{I_0^i(R_0^i - 1)}{R_0^i} > 1 \quad \Rightarrow \quad R_0^i - 1 > \frac{R_0^i}{I_0^i} \quad \Rightarrow \quad R_0^i > \frac{R_0^i}{I_0^i} + 1 = 1 + \rho_0^{\{i\}}.$$

Ou seja, $\{i\}$ será um conjunto antigênico.

Definição 5.4. Um conjunto antigênico \mathcal{I} é dito **estável** se $R_0^i \leq 1 + \rho_0^{\mathcal{I}}$, $\forall i \notin \mathcal{I}$.

Estamos acompanhando a terminologia apresentada nas primeiras versões do Artigo de Souza & Zubelli [25]. Vale notar que na versão final de tal artigo a terminologia “conjunto antigênico puro” foi empregada no lugar de “conjunto antigênico estável”.

Definição 5.5. Seja l o maior inteiro tal que $\mathcal{J} = \{1, 2, \dots, l\}$ seja antigênico. Se $\mathcal{J} \neq \emptyset$, ele é chamado de **conjunto antigênico maximal**.

Lema 5.6. Assumindo $\mathcal{S} \neq \emptyset$ e que as taxas básicas de reprodução são distintas, são válidas as seguintes propriedades:

1. Se existe um conjunto antigênico estável, então ele será maximal. Em particular o conjunto antigênico estável é único.
2. Se \mathcal{N} é um conjunto antigênico maximal, então será também estável.

Demonstração:

¹Faz que se produzam como reação anticorpos específicos.

- (1) Seja \mathcal{I} um conjunto antigênico estável e l o seu maior elemento. Tomemos um índice k tal que $1 \leq k < l$. Da hipótese $R_0^i > R_0^{i+1}$ segue

$$R_0^k > R_0^l \geq 1 + \rho_0^{\mathcal{I}}$$

pois $l \in \mathcal{I}$. Disso e do fato de \mathcal{I} ser estável segue que $k \in \mathcal{I}$. Logo \mathcal{I} é da forma $\{1, 2, \dots, l\}$. Consideremos agora \mathcal{J} o conjunto antigênico maximal. Pela definição de \mathcal{J} temos $\mathcal{I} \subseteq \mathcal{J}$. Se $\mathcal{I} \neq \mathcal{J}$ então $\{1, 2, \dots, l, l+1\} \subseteq \mathcal{J}$, do que segue

$$R_0^{l+1} \geq 1 + \rho_0^{\mathcal{J}} = 1 + \rho_0^{\mathcal{I}} + \sum_{i \in \mathcal{J} - \mathcal{I}} \frac{R_0^i}{I_0^i} \geq 1 + \rho_0^{\mathcal{I}}.$$

Isto implica que $l+1 \in \mathcal{I}$ pois \mathcal{I} é estável. Portanto \mathcal{I} é maximal. É fácil ver que um conjunto maximal é único, donde segue a unicidade do conjunto antigênico estável.

- (2) Consequência direta da definição de conjunto antigênico estável. ■

Pontos de Equilíbrio

Os pontos de equilíbrio do Sistema (5.2) dependem significativamente da distinção das taxas básicas de reprodução dos vírus. Consideramos primeiro o caso em que são todas distintas: $R_0^i > R_0^{i+1}$ para $i = 1, 2, \dots, n-1$.

Para descrever os pontos de equilíbrio será conveniente usar a seguinte notação para índices: $(j\mathcal{J})$ onde \mathcal{J} é um subconjunto de \mathcal{N} e $j = 0, 1, \dots, n$ com $j \notin \mathcal{J}$. Denotamos então os pontos de equilíbrio por

$$X_{j\mathcal{J}} = (x_{j\mathcal{J}}, y_{j\mathcal{J}}^1, \dots, y_{j\mathcal{J}}^n, v_{j\mathcal{J}}^1, \dots, v_{j\mathcal{J}}^n, z_{j\mathcal{J}}^1, \dots, z_{j\mathcal{J}}^n).$$

O conjunto \mathcal{J} representa as estirpes que, no equilíbrio, permanecem sendo combatidas pelo organismo e j representa a estirpe que, no equilíbrio, continua existindo mas que o organismo não está combatendo. Na demonstração do teorema abaixo provamos que esta estirpe, se existir, é única.

Teorema 5.7. *Considerando as taxas básicas de reprodução de cada estirpe do vírus distintas, o Sistema (5.2) possui $2^{n-1}(2+n)$ pontos de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$ descritos por:*

1. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $j = 0$

$$\begin{aligned} x_{0\emptyset} &= \frac{\lambda}{d} \\ y_{0\emptyset}^i &= v_{0\emptyset}^i = z_{0\emptyset}^i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \end{aligned}$$

2. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$

$$\begin{aligned} x_{j\emptyset} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j} \\ y_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda}{a_i} \left(1 - \frac{1}{R_0^i}\right) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ v_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_i} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ z_{j\emptyset}^i &= 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \end{aligned}$$

3. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $j = 0$

$$\begin{aligned} x_{0\mathcal{J}} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\ y_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{R_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\ v_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{R_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\ z_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} a_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \end{aligned}$$

4. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$ com $j \notin \mathcal{J}$

$$\begin{aligned} x_{j\mathcal{J}} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j} \\ y_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda}{a_i} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^i}\right) & \text{se } i = j \\ \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{R_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\ v_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_i} (R_0^i - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{R_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\ z_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} a_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right) & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \end{aligned}$$

Demonstração: Encontremos os pontos equilíbrio resolvendo o seguinte sistema de $3n + 1$

equações

$$\begin{cases} (i) & \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i = 0 \\ (ii) & \beta_i x v_i - a_i y_i - y_i z_i = 0 \\ (iii) & k y_i - u_i v_i = 0 \\ (iv) & c_i y_i z_i - b_i z_i = 0 \end{cases} \quad (5.3)$$

onde $i = 1, \dots, n$. Separemos em dois casos: (1) $z_i = 0$, para todo $i \in \mathcal{N}$, e (2) caso contrário.

(1) Como $z_i = 0$, $\forall i$, temos que (iv) já está sendo satisfeita e o último termo das equações (ii) irá desaparecer. Assim para cada i devemos ter $v_i = k y_i / u_i$, donde se segue as seguintes possibilidades:

(1a) Se $y_i = 0$, $\forall i$, temos $v_i = 0$, $\forall i$, $\Rightarrow x = \lambda/d$. Este é o ponto $X_{0\emptyset}$.

(1b) Se existe apenas um índice $j \in \mathcal{N}$ tal que $y_j \neq 0$ temos $y_i = v_i = 0$, $\forall i \neq j$ e

$$\begin{cases} \lambda - dx - \beta_j v_j = 0 \\ \beta_j x v_j - a_j y_j = 0 \\ k_j y_j - u_j v_j = 0 \end{cases}$$

$$\Rightarrow x = \frac{\lambda}{d R_0^j}, \quad y_j = \frac{\lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j}\right) \quad \text{e} \quad v_j = \frac{k \lambda}{u_j a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j}\right) = \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1).$$

Estas são as coordenadas do ponto $X_{j\emptyset}$.

(1c) Se existe mais de um índice j tal que $y_j \neq 0$, temos que suas taxas básicas de reprodução serão iguais, o que, por hipótese, é absurdo. De fato, sejam j_1 e j_2 índices em \mathcal{N} tais que $y_{j_1} \neq 0$ e $y_{j_2} \neq 0$. Devemos ter

$$\beta_{j_1} x v_{j_1} - a_{j_1} y_{j_1} = 0 \quad \text{e} \quad \beta_{j_2} x v_{j_2} - a_{j_2} y_{j_2} = 0.$$

Ou ainda,

$$x = \frac{a_{j_1} u_{j_1}}{k \beta_{j_1}} = \frac{a_{j_2} u_{j_2}}{k \beta_{j_2}} \quad \Rightarrow \quad \frac{d a_{j_1} u_{j_1}}{\lambda k \beta_{j_1}} = \frac{d a_{j_2} u_{j_2}}{\lambda k \beta_{j_2}} \quad \Rightarrow \quad R_0^{j_1} = R_0^{j_2}.$$

(2) Seja $\mathcal{J} = \{i \in \mathcal{N}; z_i \neq 0\}$. Como estamos supondo que os z_i não são todos nulos temos $\mathcal{J} \neq \emptyset$. De maneira análoga ao do item (1c) temos que não pode existir mais do que um índice $j \notin \mathcal{J}$ tal que $y_j \neq 0$. Desta forma temos apenas as seguintes possibilidades:

(2a) $y_i = v_i = 0, \quad \forall i \notin \mathcal{J}$. Precisamos resolver as equações de (5.3) para $i \in \mathcal{J}$. Como $z_i \neq 0, \quad \forall i \in \mathcal{J}$ temos de (iv)

$$y_i = \frac{b_i}{c_i} = \frac{a_i b_i \lambda}{a_i c_i \lambda} = \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{I_0^i}, \quad i \in \mathcal{J}.$$

Substituindo em (iii):

$$v_i = \frac{k\lambda}{u_i a_i I_0^i} = \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} \quad i \in \mathcal{J}$$

e de (i):

$$x = \lambda \cdot \left(d + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i \frac{d R_0^i}{\beta_i I_0^i} \right)^{-1} = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \quad i \in \mathcal{J}.$$

Usando (ii) segue que para todo $i \in \mathcal{J}$:

$$\begin{aligned} z_i &= \frac{x\beta_i v_i - a_i y_i}{y_i} = \left(\frac{\lambda}{d} \frac{1}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \beta_i \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} \right) \left(\frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{I_0^i} \right)^{-1} - a_i \\ &= \frac{a_i R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - a_i = a_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right). \end{aligned}$$

Essas são as coordenadas do ponto $X_{0\mathcal{J}}$ com $\mathcal{J} \neq \emptyset$.

(2b) $\exists! j \notin \mathcal{J}$ tal que $y_j \neq 0$. Já temos que $z_i = 0, \quad \forall i \notin \mathcal{J}$, $y_i = v_i = 0$ para $i \notin \mathcal{J}$ e $i \neq j$. Para $i \in \mathcal{J}$, o cálculo de y_i e v_i são exatamente os mesmos feitos em (2a) donde

$$y_i = \frac{\lambda}{a_i} \frac{1}{I_0^i} \quad \text{e} \quad v_i = \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i}.$$

Como $y_j \neq 0$ e $z_j = 0$ pois $j \notin \mathcal{J}$, da j -ésima equação de (ii) e de $v_j = ky_j/u_j$ temos

$$x\beta_j v_j - a_j y_j = 0 \Rightarrow x\beta_j \frac{ky_j}{u_j} - a_j y_j = 0 \Rightarrow x\beta_j \frac{k}{u_j} - a_j = 0 \Rightarrow x = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j}.$$

Usando (iv) e os valores já encontrados de v_i e y_i temos, para $i \notin \mathcal{J}$,

$$z_j = \frac{x\beta_j v_j - a_j y_j}{y_j} = \frac{\lambda R_0^j}{R_0^j I_0^j} \frac{a_j I_0^j}{\lambda} - a_j = a_j \left(\frac{R_0^j}{R_0^j} - 1 \right).$$

Calculemos agora v_j e y_j

$$\begin{aligned} \lambda - dx - x \left(\sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i v_i + \beta_j v_j \right) &= 0 \Rightarrow \frac{\lambda - dx}{x} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i v_i = \beta_j v_j \\ &\Rightarrow \frac{\lambda - d\lambda/(dR_0^j)}{\lambda/(dR_0^j)} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} = \beta_j v_j \\ &\Rightarrow v_j = \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}); \end{aligned}$$

$$y_j = \frac{u_j}{k} v_j = \frac{\lambda}{R_0^j a_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) = \frac{\lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1}{R_0^j} - \frac{\rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} \right).$$

Essas são as coordenadas do ponto $X_{j\mathcal{J}}$ onde $\mathcal{J} \notin \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$ e $j \notin \mathcal{J}$.

Basta verificar agora que foram descritos $2^{n-1}(2+n)$ pontos. Observe que

Nº elementos em \mathcal{J}	possibilidades para \mathcal{J}	possibilidades de j
0	C_n^0	(n+1)
1	C_n^1	(n+1)-1
2	C_n^2	(n+1)-2
...
n-1	C_n^{n-1}	(n+1)-(n-1)
n	C_n^n	(n+1)-n

Assim, a quantidade de pontos descritos é

$$\begin{aligned}
\sum_{k=0}^n C_n^k [(n+1) - k] &= \sum_{k=0}^n C_n^k n + \sum_{k=0}^n C_n^k - \sum_{k=0}^n C_n^k \\
&= n2^n + 2^n - n2^{n-1} \\
&= 2^{n-1}(n+2).
\end{aligned}$$

■

Note que, se não considerarmos as taxas distintas não podemos garantir a existência de apenas um j que não pertencesse a \mathcal{J} . Desta forma, além dos pontos equilíbrio descritos acima poderão existir outros mas que não será simples explicitá-los.

Estabilidade das Soluções para R_0^i Distintos

Lema 5.8. *O único conjunto positivamente invariante por (3.6) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{0\emptyset} + \sum_{i=2}^{2n+1} \mu_i e_i \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{0\emptyset}$.

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante por (5.2). Dado $X \in A$ devemos ter

$$\frac{d}{dt} \phi_t(X) \perp E^\perp$$

para todo $t \geq 0$. Como $e_1 \perp E$, segue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = 0 \Rightarrow \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = 0$$

Como $\beta_i v_i$ nunca será negativo, o somatório só poderá ser nulo se cada termo o for, donde, $v_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$. Assim A deve estar contido num conjunto da forma

$$\left\{ X_{0\emptyset} + \sum_{i=2}^{n+1} \mu_i e_i \right\} \cap \Omega.$$

Temos assim que os vetores e_i , para $i = n+2, \dots, 2n+1$ são ortogonais a este conjunto, donde

$$0 = ky_i - u_i v_i = ky_i \Rightarrow y_i = 0$$

para todo $i \in \mathcal{N}$. Segue então que $A = X_{0\emptyset}$. ■

Lema 5.9. *O único conjunto positivamente invariante por (3.6) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{1\emptyset} + \mu \left(e_2 + \frac{k}{u_1} e_{2+n} \right) + \gamma e_{2+2n} + \sum_{i=3}^{n+1} (\nu_i e_i) \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{1\emptyset}$.

Demonstração: Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante por (5.2). Dado $X \in A$ devemos ter

$$\frac{d}{dt} \phi_t(X) \perp E^\perp$$

para todo $t \geq 0$. Como $e_1 \perp E$, segue

$$0 = \lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = \lambda - dx^* - x^* \beta_1 v_1$$

o que garante $v_1 = v_1^*$. Mas $y_1 = u_1 v_1 / k v_1 = u_1 v_1^* / k = y_1^*$. Assim A deve estar contido num conjunto da forma

$$E' = \left\{ X_{1\emptyset} + \gamma e_{2+2n} + \sum_{i=3}^{n+1} (\nu_i e_i) \right\} \cap \Omega.$$

Como $e_2 \perp E'$ segue

$$0 = \beta_1 x^* v_1^* + a_1 y_1^* - y_1^* z_1 = -y_1^* z_1,$$

donde $z_1 = 0$. Além disso e_i , com $i = n+2, \dots, 2n+1$, é ortogonal a E' , donde

$$0 = ky_i - u_i v_i = ky_i \Rightarrow y_i = 0, \quad \forall i = 2, \dots, n$$

Segue então que $A = X_{1\emptyset}$. ■

Lema 5.10. *O único conjunto positivamente invariante por (3.6) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{0\mathcal{N}} + \sum_{i=2}^{n+1} \mu_i \left(e_i + \frac{k}{u_i} e_{i+n} \right) + \sum_{i=2n+1}^{3n+1} \gamma_i e_i \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{0\mathcal{N}}$.

Demonstração: Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante por (5.2), então, dado $X \in A$ devemos ter

$$\frac{d}{dt} \phi_t(X) \perp E^\perp$$

para todo $t \geq 0$. Como $e_1 \perp E$ segue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = 0.$$

Se $v_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$ teríamos $x^* = \lambda/d$, o que é absurdo. Logo, existe $i \in \mathcal{N}$ tal que $v_i \neq 0$. Seja $L = \{i \in \mathcal{N}; v_i \neq 0\}$. Temos que $-(k/u_i)e_{i+1} + e_{i+1+n} \in E^\perp$ para todo $i \in \mathcal{N}$, logo

$$\frac{-k\beta_i x^* v_i}{u_i} + \frac{ka_i y_i}{u_i} + \frac{ky_i z_i}{u_i} + ky_i - u_i v_i = 0.$$

Mas $y_i = u_i v_i / k$, donde

$$\frac{-k\beta_i x^*}{u_i} + a_i + z_i = 0 \quad \Rightarrow \quad z_i = \frac{k\beta_i x^*}{u_i} - a_i = z_i^*, \quad \forall i \in L.$$

Mas se $z_i = z_i^*$, então $e_{i+1+2n} \in E^\perp$, donde $y_i = b_i/c_i = y_i^*$ e ainda, $v_i = v_i^*, \forall i \in L$. Sendo assim

$$x^* = \frac{\lambda}{d + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i} = \frac{\lambda}{d} \left(1 + \frac{1}{d} \sum_{i \in L} \beta_i v_i^* \right)^{-1} = \frac{\lambda}{d} \left(1 + \sum_{i \in L} \frac{R_0^i}{I_0^i} \right)^{-1}.$$

Usando o valor de x^* temos $\sum_{i \in L} R_0^i / I_0^i = \rho_0^{\mathcal{N}}$. Mas os termos do somatório são todos positivos, isto só será possível se $L = \mathcal{N}$. Segue portanto que o único conjunto positivamente invariante contido em E é o ponto de equilíbrio $X_{0\mathcal{N}}$. ■

Lema 5.11. *Seja $\mathcal{J} = \{1, 2, \dots, j-1\}$ e $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. O único conjunto positivamente invariante por (3.6) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{j\mathcal{J}} + \sum_{i=2}^{j+1} \mu_i \left(e_i + \frac{k}{u_i} e_{i+n} \right) + \sum_{i=j+n+2}^{2n+1} \gamma_i e_i + \sum_{i=2n+2}^{2n+j} \eta_i e_i \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$.

Demonstração: Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante por (5.2), então, dado

$X \in A$ devemos ter

$$\frac{d}{dt}\phi_t(X) \perp E^\perp$$

para todo $t \geq 0$. Como $e_{n+1+i} \perp E$ para $i = j+1, \dots, n$ temos

$$\beta_i x v_i = 0 \quad \Rightarrow \quad v_i = 0$$

para todo $i = j+1, \dots, n$. Disso e do fato que $e_1 \perp E$, segue-se que

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i v_i - x^* \beta_j v_j = 0.$$

Se $v_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{J} \cup \{j\}$ teríamos $x^* = \lambda/d$, o que é absurdo. Logo, existe $i \in \mathcal{J} \cup \{j\}$ tal que $v_i \neq 0$. Seja $L = \{i \in \mathcal{J} \cup \{j\}; v_i \neq 0\}$. Temos que $-(k/u_i)e_{i+1} + e_{i+1+n} \in E^\perp$ para todo $i \in \mathcal{J} \cup \{j\}$, logo

$$\frac{-k\beta_i x^* v_i}{u_i} + \frac{k a_i y_i}{u_i} + \frac{k y_i z_i}{u_i} + k y_i - u_i v_i = 0.$$

Mas $y_i = u_i v_i / k$ em $\mathcal{J} \cup \{j\}$, donde

$$\frac{-k\beta_i x^*}{u_i} + a_i + z_i = 0 \quad \Rightarrow \quad z_i = \frac{k\beta_i x^*}{u_i} - a_i = z_i^*, \quad \forall i \in L.$$

Temos ainda $e_{2n+1+i} \in E^\perp$ para todo $i \in \mathcal{J} \cup \{j\}$, donde $y_i = b_i/c_i = y_i^*$ e $v_i = v_i^*$, $\forall i \in L$. Note ainda que

$$\begin{aligned} \frac{\lambda}{dR_0^j} &= x^* = \frac{\lambda}{d + \sum_{i \in L} \beta_i v_i} \\ &= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \frac{1}{d} \sum_{i \in L - \{j\}} \beta_i \frac{dR_0^i}{\beta_i I_0^i} + \frac{1}{d} \beta_j v_j \right)^{-1} \\ &= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \sum_{i \in L - \{j\}} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{1}{d} \beta_j v_j \right)^{-1} \\ &= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \rho_0^{L - \{j\}} + \frac{1}{d} \beta_j v_j \right)^{-1} \end{aligned}$$

donde $R_0^j = 1 + \rho_0^{L - \{j\}} + d^{-1} \beta_j v_j$. Se $v_j = 0$, então deveríamos ter $R_0^j = 1 + \rho_0^{L - \{j\}} > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$, o que implica $\rho_0^{L - \{j\}} > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. Isto é absurdo pois $L - \{j\} \subseteq \mathcal{J}$. Logo $v_j \neq 0$ e assim $R_0^j = 1 + \rho_0^{L - \{j\}} + R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}$, donde $L - \{j\} = \mathcal{J}$ e o único conjunto positivamente invariante contido em E é o ponto de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$. ■

Teorema 5.12. *Se o conjunto de resposta forte \mathcal{S} é consistente, então o Sistema (5.2) definido no octante não negativo e com condições iniciais em seu interior sempre possui*

um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:

- (i) $X_{0\emptyset}$ se $R_0^1 \leq 1$;
- (ii) $X_{1\emptyset}$ se $R_0^1 > 1$ e $P_0^1 \leq 1$;
- (iii) Se $P_0^1 > 1$, seja \mathcal{J} o conjunto antigênico maximal.
 - (a) $X_{0\mathcal{J}}$ se \mathcal{J} é estável;
 - (b) $X_{j\mathcal{J}}$ se \mathcal{J} não é estável, onde j é o menor inteiro fora de \mathcal{J} tal que $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$.

Demonstração: Consideremos a função escalar $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ definida por (2.7), onde as constantes θ relativas as coordenadas x e y_i serão 1, as constantes θ relativas as coordenadas v_i serão chamada de Θ_i e serão escolhidas conforme o ponto equilíbrio e as constantes θ relativas as coordenadas z_i valerão $1/c_i$. Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em Ω e que o único subconjunto de $E = \{X \in \Omega; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante por (5.2) é o ponto equilíbrio em questão. Usando a Proposição 2.17 e a Equação (5.2) temos

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(X) = & \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i x^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i^* \\
 & + \sum_{i \in \mathcal{N}} z_i y_i^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \Theta_i k y_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \Theta_i u_i v_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\Theta_i k y_i v_i^*}{v_i} + \sum_{i \in \mathcal{N}} \Theta_i u_i v_i^* \\
 & - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in \mathcal{N}} y_i z_i^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i^*}{c_i}.
 \end{aligned} \tag{5.4}$$

- (i) Consideremos $X^* = X_{0\emptyset}$ e $\Theta_i = a_i/k$. Por (5.4) temos

$$\dot{V}(X) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i x^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{a_i}{k} u_i v_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i}$$

Substituindo $X_{0\emptyset}$ segue

$$\begin{aligned}
 \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} + \lambda + \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{a_i}{k} u_i v_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} \\
 &= 2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} + \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i - \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\beta_i v_i}{R_0^i} - \lambda \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{z_i}{a_i I_0^i} \\
 &= 2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} + \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i \left(1 - \frac{1}{R_0^i}\right) - \lambda \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{z_i}{a_i I_0^i}.
 \end{aligned}$$

Como $1 \geq R_0^1 > R_0^i$, $\forall i \in \mathcal{N}$, temos que $(1 - 1/R_0^i) \leq 0$, $\forall i \in \mathcal{N}$, donde

$$\dot{V}(X) \leq 2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} - \lambda \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{z_i}{a_i R_0^i}.$$

Mas

$$2\lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx} = \frac{-1}{dx}(\lambda - dx) \leq 0$$

e, como $z_i \geq 0$, segue que $\dot{V}(X) \leq 0$. Portanto V é função de Lyapunov. Além disso, como $E \subseteq \Omega \cap X^*$ e $\dot{V}(X) = 0$ somente se $z_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$, segue que $E = X_{00}$.

(ii) Tomemos agora $X^* = X_{10}$ e $\Theta_i = a_i/k$. Por (5.4) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i x^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i - \frac{\beta_1 x v_1 y_1^*}{y_1} + a_1 y_1^* + z_1 y_1^* \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{a_i}{k} u_i v_i - \frac{a_1 y_1 v_1^*}{v_1} + \frac{a_1}{k} u_1 v_1^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} - y_1 z_1^* + \frac{b_1 z_1^*}{c_1} \\ &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i x^* - \frac{\beta_1 x v_1 y_1^*}{y_1} + a_1 y_1^* + z_1 y_1^* \\ &\quad - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{a_i}{k} u_i v_i - \frac{a_1 y_1 v_1^*}{v_1} + \frac{a_1}{k} u_1 v_1^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} \\ &= \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X) \end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned} \dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \frac{\beta_1 x v_1 y_1^*}{y_1} + a_1 y_1^* - \frac{a_1 y_1 v_1^*}{v_1} + \frac{a_1}{k} u_1 v_1^* \\ &\quad + z_1 y_1^* + \beta_1 v_1 x^* - \frac{a_1}{k} u_1 v_1 - \frac{b_1 z_1}{c_1} \\ \dot{V}_2(X) &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \beta_i v_i x^* - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{a_i}{k} u_i v_i - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{b_i z_i}{c_i}. \end{aligned}$$

Observe que $\dot{V}_1(X)$ é exatamente a função de Lyapunov usada na demonstração da parte (ii) do Teorema 3.9, bem como as hipóteses deste item também coincidem, de forma que temos $\dot{V}_1(X) \leq 0$ sendo a igualdade válida se, e somente se, $x = x^*$ e $v_1^* y_1 = y_1^* v_1$.

Substituindo X_{10} em $\dot{V}_2(X)$ temos

$$\begin{aligned} \dot{V}_2(X) &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \beta_i v_i \frac{\lambda}{d R_0^1} - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{a_i}{k} u_i v_i - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{b_i z_i}{c_i} \\ &= \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \beta_i v_i \left(\frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{R_0^i} \right) - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{b_i z_i}{c_i}. \end{aligned}$$

De $R_0^1 > R_0^i$ para todo i temos que $1/R_0^1 - 1/R_0^i < 0$ e, como $\dot{V}(X)$ está definida em Ω , temos $v_i \geq 0$. Além disso, $b_i z_i / c_i \geq 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$. Assim $\dot{V}_2(X) \leq 0$. A igualdade será válida se, e somente se, $v_i = z_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N} - \{1\}$.

Das estimativas de $\dot{V}_1(X)$ e $\dot{V}_2(X)$ temos que $\dot{V}(X) \leq 0$, o que garante que V é função de Lyapunov. A igualdade será válida se, e somente se, $x = x^*$, $v_1^* y_1 = y_1^* v_1$ e $v_i = z_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N} - \{1\}$. Pelo Lema 5.9 temos que o único conjunto positivamente invariante que satisfaz tais condições é ponto equilíbrio X_{10} .

(iii)(a) Escolhamos $X^* = X_{0\mathcal{J}}$. A idéia da demonstração deste item é essencialmente a mesma da prova do item (iii) do Teorema 3.9. Observe que as coordenadas dos pontos de equilíbrio deste modelo, com $i \in \mathcal{J}$, são similares aos do modelo anterior, com a “troca” de $R_I = 1 + R_0/I_0$ por $1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$.

Tomemos $\Theta_i = \beta_i x^* / u_i$. Como $y_i^* = v_i^* = z_i^* = 0$ para todo $i \notin \mathcal{J}$, de (5.4) segue

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i x^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} z_i y_i^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\beta_i x^*}{u_i} k y_i - \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i x^* v_i - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i x^* v_i^* \\ &\quad - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in \mathcal{J}} y_i z_i^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i} \\ &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} z_i y_i^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\beta_i x^*}{u_i} k y_i - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i x^* v_i^* \\ &\quad - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in \mathcal{J}} y_i z_i^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i}. \end{aligned}$$

Como, para todo $i \in \mathcal{J}$,

$$z_i y_i^* = \frac{b_i}{c_i} z_i, \quad y_i z_i^* = a_i y \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) \quad \text{e} \quad \frac{x^* \beta_i k}{u_i} y_i - a_i y_i = a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right)$$

segue

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i x^* v_i^* - \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{b_i z_i}{c_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i} \\ &= \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X) \end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) - \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{b_i z_i}{c_i} \\ \dot{V}_2(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i x^* v_i^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i}.\end{aligned}$$

Por hipótese temos que \mathcal{J} é um conjunto antigênico estável, donde

$$\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 < 0, \quad \forall i \notin \mathcal{J}$$

e assim

$$\sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) \leq 0$$

sendo a igualdade válida se, e somente se, $\mathcal{J} = \mathcal{N}$. É imediato que outro termo de $\dot{V}_1(X)$ é não positivo e, será nulo somente se $\mathcal{J} = \mathcal{N}$. Portanto $\dot{V}_1(X) \leq 0$ com a igualdade válida se, e somente se, $\mathcal{J} = \mathcal{N}$.

Analisemos $\dot{V}_2(X)$:

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(X) &= \lambda + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(a_i y_i^* + \beta_i x^* v_i^* + \frac{b_i z_i^*}{c_i} \right) - \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(\frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} \right) \\ &\quad - dx - \frac{\lambda x^*}{x} \\ &= \lambda + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(a_i y_i^* + \beta_i x^* v_i^* + \frac{b_i z_i^*}{c_i} \right) - \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(\frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} \right) \\ &\quad - \frac{\lambda^2 \sum_{i \in \mathcal{J}} R_0^i / I_0^i}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})^2} - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + \frac{\lambda^2 \rho_0^{\mathcal{J}}}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})^2}.\end{aligned}$$

Manipulemos a expressão de $\dot{V}_2(X)$ por partes:

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{2A}(X) &:= \lambda + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(a_i y_i^* + \beta_i x^* v_i^* + \frac{b_i z_i^*}{c_i} \right) \\
&= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(\frac{\lambda}{I_0^i} + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{a_i b_i}{c_i} \left[\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right] \right) \\
&= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(\frac{\lambda}{I_0^i} + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{\lambda}{I_0^i} \left[\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right] \right) \\
&= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \frac{2\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{R_0^i}{I_0^i} \\
&= \lambda - \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \frac{2\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \left(1 + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{R_0^i}{I_0^i} \right) \\
&= 3\lambda - \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}.
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{2B_i}(X) &:= \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \frac{\lambda^2 R_0^i / I_0^i}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})^2} \\
&= \frac{\beta_i x v_i \lambda}{a_i I_0^i y_i} + \frac{\lambda k y_i R_0^i}{I_0^i u_i v_i (\rho_0^{\mathcal{J}})} + \frac{\lambda^2 R_0^i / I_0^i}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\
&= \frac{\lambda R_0^i / I_0^i}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \left(\frac{\beta_i x v_i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})}{a_i R_0^i y_i} + \frac{k y_i}{u_i v_i} + \frac{\lambda}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \right) \\
&= \frac{\lambda R_0^i / I_0^i}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \left(\frac{x v_i d u_i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})}{\lambda k y_i} + \frac{k y_i}{u_i v_i} + \frac{\lambda}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \right) \\
&= \frac{\lambda R_0^i / I_0^i}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \left(\frac{(x v_i d u_i)^2 (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})^2 + (k y_i)^2 \lambda dx (1 + \rho_0^{\mathcal{J}}) + \lambda^2 k y_i u_i v_i}{\lambda k y_i u_i v_i dx (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \right) \\
&\geq 3 \frac{\lambda R_0^i / I_0^i}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})}.
\end{aligned}$$

A desigualdade segue do Lema 2.19 sendo que a igualdade será válida, se e somente se, $x^{*2} k y_i u_i v_i = u_i^2 x^2 v_i^2 = k^2 y_i^2 x_i^* x$.

$$\dot{V}_{2C}(X) := dx + \frac{\lambda x^*}{x} - \frac{\lambda^2 \rho_0^{\mathcal{J}}}{dx(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})^2}$$

Como

$$\left(dx - \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \right)^2 \geq 0$$

segue

$$(dx)^2 + \frac{\lambda^2}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})^2} \geq 2dx \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}$$

ou ainda $\dot{V}_{2C}(X) \geq 2\lambda/(1+\rho_0^{\mathcal{J}})$, sendo a igualdade válida, se e somente se $dx = \lambda/(1+\rho_0^{\mathcal{J}})$, isto é, $x = x^*$. Agrupando as estimativas feitas em $\dot{V}_{2A}(X)$, $\dot{V}_{2AB_i}(X)$ e $\dot{V}_{2C}(X)$, obtemos

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(X) &= \dot{V}_{2A}(X) - \sum_{i \in \mathcal{J}} \dot{V}_{2B_i}(X) - \dot{V}_{2C}(X) \\ &\leq 3\lambda - \frac{\lambda}{1+\rho_0^{\mathcal{J}}} - \sum_{i \in \mathcal{J}} 3 \frac{\lambda R_0^i/I_0^i}{(1+\rho_0^{\mathcal{J}})} - 2 \frac{\lambda}{1+\rho_0^{\mathcal{J}}} \\ &= 3\lambda - 3\lambda \frac{\rho_0^{\mathcal{J}}}{(1+\rho_0^{\mathcal{J}})} - 3 \frac{\lambda}{1+\rho_0^{\mathcal{J}}} \\ &= 0.\end{aligned}$$

Como $\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2$, segue que, para $\mathcal{J} \neq \mathcal{N}$, $\dot{V}(X) < 0$, caso contrário $\dot{V}(X) \leq 0$ sendo a igualdade válida somente se $x = x^*$ e $v_i/y_i = k/u_i$ para todo $i \in \mathcal{J}$. Temos então que V é função de Lyapunov e, pelo Lema 5.10, o ponto equilíbrio $X_{0\mathcal{J}}$ é o maior conjunto positivamente invariante em E .

(iii)(b) Como \mathcal{J} não é estável e o conjunto de resposta forte é não vazio ($1 \in \mathcal{S}$), pelo Lema 5.6 temos que $\mathcal{J} \neq \mathcal{N}$. Disso e da definição de conjunto antigênico estável, segue que existe um menor índice j tal que $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. Observe que este é o menor índice em $\mathcal{N} - \mathcal{J} := \mathcal{J}^c$ pois, se existisse um índice $l \in \mathcal{J}^c$ tal que $l < j$, pela definição de j deveríamos ter que $R_0^l < 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. Mas $R_0^j < R_0^l$, donde teríamos $R_0^j < 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$, contrariando a escolha de j . Consideraremos $X^* = X_{j\mathcal{J}}$, $\Theta_i = x^*\beta_i/u_i$ para $i \neq j$ e $\Theta_j = a_j/k$. Logo,

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i x^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} a_i y_i - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} - \frac{\beta_j x v_j y_j^*}{y_j} \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* + a_j y_j^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} z_i y_i^* + z_j y_j^* + \sum_{i \in \mathcal{N} - \{j\}} \frac{x^* \beta_i}{u_i} k y_i + a_j y_j \\ &\quad - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{j\}} x^* \beta_i v_i - \frac{a_j}{k} u_j v_j - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{x^* \beta_i k y_i v_i^*}{u_i v_i} - \frac{a_j y_j v_j^*}{v_j} + \sum_{i \in \mathcal{J}} x^* \beta_i v_i^* \\ &\quad + \frac{a_j}{k} u_j v_j^* - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{b_i z_i}{c_i} - \sum_{i \in \mathcal{J}} y_i z_i^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i}.\end{aligned}$$

Para todo $i \in \mathcal{J}$ temos $z_i y_i^* = z_i b_i / c_i$ e $y_i z_i^* = a_i y_i (R_0^i / R_0^j - 1)$. Além disso, para $i \in \mathcal{N}$,

temos $x^* \beta_i k y_i / u_i - a_i y_i = a_i y_i (R_0^i / R_0^j - 1)$. Disso e de algumas simplificações, segue

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta_j v_j x^* + \sum_{i \in \mathcal{J}^c - \{j\}} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right) - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} \\ &\quad - \frac{\beta_j x v_j y_j^*}{y_j} + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* + a_j y_j^* + z_j y_j^* - \frac{a_j}{k} u_j v_j - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{x^* \beta_i k y_i v_i^*}{u_i v_i} \\ &\quad - \frac{a_j y_j v_j^*}{v_j} + \sum_{i \in \mathcal{J}} x^* \beta_i v_i^* + \frac{a_j}{k} u_j v_j^* - \sum_{i \in \mathcal{J}^c} \frac{b_i z_i}{c_i} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i} \\ &= \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X) \end{aligned}$$

onde

$$\begin{aligned} \dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \beta_j v_j x^* - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i y_i^*}{y_i} - \frac{\beta_j x v_j y_j^*}{y_j} \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} a_i y_i^* + a_j y_j^* + z_j y_j^* - \frac{a_j}{k} u_j v_j - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{x^* \beta_i k y_i v_i^*}{u_i v_i} \\ &\quad - \frac{a_j y_j v_j^*}{v_j} + \sum_{i \in \mathcal{J}} x^* \beta_i v_i^* + \frac{a_j}{k} u_j v_j^* - \frac{b_j z_j}{c_j} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i z_i^*}{c_i} \\ \dot{V}_2(X) &= \sum_{i \in \mathcal{J}^c - \{j\}} a_i y_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right) - \sum_{i \in \mathcal{J}^c - \{j\}} \frac{b_i z_i}{c_i}. \end{aligned}$$

Como $j < i$ para todo $i \in \mathcal{J}^c - j$, temos que $R_0^i < R_0^j$ e $\dot{V}_2 \leq 0$. Substituíamos x^*, y_i^*, v_i^* e z_i^* em $\dot{V}_1(X)$:

$$\begin{aligned} \dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} + \frac{\lambda}{R_0^j} + \frac{\beta_j v_j \lambda}{d R_0^j} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i \lambda}{y_i a_i I_0^i} - \frac{\beta_j x v_j \lambda}{y_j a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} \right) \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda}{I_0^i} + \lambda \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} \right) + \frac{z_j \lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} \right) - \frac{a_j}{k} u_j v_j \\ &\quad - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda k y_i R_0^i}{R_0^j u_i v_i I_0^i} - \frac{a_j y_j d}{v_j \beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda R_0^i}{R_0^j I_0^i} \\ &\quad + \frac{a_j u_j d}{k \beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) - \frac{b_j z_j}{c_j} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{b_i a_i}{c_i} \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right). \end{aligned}$$

Usando as definições de R_0^j , I_0^i e $\rho_0^{\mathcal{J}}$ conseguimos fazer algumas simplificações, donde

temos

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) = & \lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dxR_0^j} + \frac{\lambda}{R_0^j} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i \lambda}{y_i a_i I_0^i} - \frac{\beta_j x v_j \lambda}{y_j a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) \\ & + 2\lambda \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) + \frac{z_j \lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda k y_i R_0^i}{R_0^j u_i v_i I_0^i} \\ & - \frac{a_j y_j d R_0^j}{v_j \beta_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) + 2 \frac{\lambda}{R_0^j} \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{z_j \lambda}{a_j I_0^j}.\end{aligned}$$

Somando

$$0 = \lambda \left(-\frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) + \frac{\lambda}{R_0^j} + \frac{\lambda \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} + \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} \left(\frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) - \frac{\lambda^2}{dx R_0^{j^2}} - \frac{\lambda^2 \rho_0^{\mathcal{J}}}{dx R_0^{j^2}}$$

e reagrupando os termos obtemos

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) = & \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) \left[3\lambda - \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} - \frac{\beta_j x v_j \lambda}{y_j a_j} - \frac{a_j y_j d R_0^j}{v_j \beta_j}\right] \\ & + \frac{\lambda}{R_0^j} + \frac{\lambda \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} - \frac{\lambda^2}{dx R_0^{j^2}} - \frac{\lambda^2 \rho_0^{\mathcal{J}}}{dx R_0^{j^2}} - dx + \frac{\lambda}{R_0^j} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i \lambda}{y_i a_i I_0^i} \\ & - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda k y_i R_0^i}{R_0^j u_i v_i I_0^i} + 2 \frac{\lambda}{R_0^j} \rho_0^{\mathcal{J}} + \frac{z_j \lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} - \frac{1}{I_0^j}\right) \\ = & \dot{V}_{1A}(X) + \dot{V}_{1B}(X) + \dot{V}_{1C}(X)\end{aligned}$$

onde $\dot{V}_{1A}(X)$, $\dot{V}_{1B}(X)$ e $\dot{V}_{1C}(X)$ serão detalhados abaixo.

$$\begin{aligned}\dot{V}_{1A}(X) &:= \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) \left[3\lambda - \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} - \frac{\beta_j x v_j \lambda}{y_j a_j} - \frac{a_j y_j d R_0^j}{v_j \beta_j}\right] + \frac{2\lambda}{R_0^j} - \frac{\lambda^2}{dx R_0^{j^2}} - dx \\ &= \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) \left[3\lambda - \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} - \frac{\beta_j x v_j \lambda}{y_j a_j} - \frac{a_j y_j d R_0^j}{v_j \beta_j}\right] - \frac{1}{dx} \left(dx - \frac{\lambda}{R_0^j}\right)^2 \\ &\leq 0.\end{aligned}$$

De fato, pela definição de j temos $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$ e pelo Lema 2.19

$$\lambda/(dx R_0^j) + \beta_j x v_j/(y_j a_j) + a_j y_j d R_0^j/(\lambda v_j \beta_j) \geq 3\lambda$$

onde o último termo é visivelmente não positivo.

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{1B}(X) &:= 3 \frac{\lambda \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} - \frac{\lambda^2 \rho_0^{\mathcal{J}}}{dx R_0^{j^2}} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\beta_i x v_i \lambda}{y_i a_i I_0^i} - \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda k y_i R_0^i}{R_0^j u_i v_i I_0^i} \\
&= \frac{\lambda}{R_0^j} \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{R_0^i}{I_0^i} \left(3 - \frac{\lambda}{dx R_0^j} - \frac{\beta_i x v_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} \right) \\
&= \frac{\lambda}{R_0^j} \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{R_0^i}{I_0^i} \left(3 - \frac{\lambda}{dx R_0^j} - \frac{x v_i R_0^j du_i}{y_i \lambda k} - \frac{k y_i}{u_i v_i} \right) \\
&\leq 0.
\end{aligned}$$

De fato, pelo Lema 2.19

$$\lambda/(dx R_0^j) + x v_i R_0^j du_i/(y_i \lambda k) + k y_i/(u_i v_i) \geq 3$$

para cada $i \in \mathcal{J}$. Por último

$$\dot{V}_{1C}(X) := \frac{z_j \lambda}{a_j} \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j} - \frac{1}{I_0^j} \right) = \frac{z_j \lambda}{a_j} \frac{1}{R_0^j} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{R_0^j}{I_0^j} \right).$$

Se j pertence ao conjunto de resposta forte (\mathcal{S}), então

$$R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{R_0^j}{I_0^j} = R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J} \cup \{j\}} < 0$$

pois, caso contrário, \mathcal{J} não seria maximal.

Se $j \notin \mathcal{S}$, então $P_0^j \leq 1$, isto é, $R_0^j - 1 \leq R_0^j/I_0^j$, donde

$$R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{R_0^j}{I_0^j} \leq -\rho_0^{\mathcal{J}} < 0.$$

Assim, $\dot{V}_{1C}(X) \leq 0$.

Portanto $\dot{V}(X) \leq 0$. A igualdade só será válida quando $\dot{V}_{1A}(X) = \dot{V}_{1B}(X) = \dot{V}_{1C}(X) = \dot{V}_2(X) = 0$. Observe que $\dot{V}_2(X) = 0$ somente se $y_i = v_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{J}^c - \{j\}$. Para que $\dot{V}_{1A}(X) = 0$ precisamos que $x = x^*$ e $\lambda/(dx R_0^j) + \beta_j x v_j/(y_j a_j) + a_j y_j dx R_0^j/(v_j \beta_j \lambda) = 3$. Mas para $x = x^*$ isto é o mesmo que

$$\frac{\beta_j x^* v_j}{y_j a_j} + \frac{a_j y_j}{v_j \beta_j x^*} = 2$$

ou ainda, $v_j = k y_j / u_j$. Para $\dot{V}_{1B}(X) = 0$, precisamos

$$\lambda y_i \lambda k u_i v_i = dx R_0^j x v_i R_0^j du_i^2 v_i = k y_i y_i \lambda k dx R_0^j$$

para todo $i \in \mathcal{J}$. Usando $x = x^*$ devemos ter $v_i = ky_i/u_i$ para todo $i \in \mathcal{J}$. Por último $\dot{V}_{1C}(X) = 0$ se e somente se $z_j = 0$. Logo o conjunto onde $\dot{V} = 0$ é

$$E = \left\{ X_{j\mathcal{J}} + \sum_{i=2}^{j+1} \mu_i \left(e_i + \frac{k}{u_i} e_{i+n} \right) + \sum_{i=j+n+2}^{2n+1} \gamma_i e_i + \sum_{i=2n+2}^{3n+1} \eta_i e_i \right\} \cap \Omega$$

Mas o Lema 5.11 garante que o único conjunto positivamente invariante em E é o ponto $X_{j\mathcal{J}}$, o que conclui o resultado. ■

Estabilidade das Soluções para R_0^i Arbitrários

Considerando que as taxas de reprodução das diferentes estirpes (ordenadas decrescentemente) possam coincidir, os pontos de equilíbrio descritos no Teorema 5.7 continuarão a existir, mas poderão existir outros os quais não podemos explicitar. Em termos biológicos, a desigualdade estrita das taxas de reprodução das estirpes significa que apenas uma estirpe pode continuar a existir num equilíbrio sem ser combatida pelo sistema imunológico.

Note que na demonstração do item (i) do Teorema 5.12 não usamos em momento algum $R_0^i \neq R_0^j$ nem o fato do conjunto de resposta forte ser consistente, precisamos apenas de $R_0^i \leq 1$ para todo i , de forma que a demonstração é válida para o caso geral:

Proposição 5.13. *Se $R_0^i \leq 1$ para todo $i \in \mathcal{N}$, então o Sistema (5.2) definido no octante não negativo e com condições iniciais em seu interior possui um ponto de equilíbrio assintoticamente estável. A saber $X_{0\emptyset}$.*

Na demonstração da parte (ii) do Teorema 5.12 usamos a unicidade das taxas para garantir que a função $R_0^1 \neq R_0^i$ para todo $i \neq 1$, donde $\sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \beta_i z_i (1/R_0^1 - 1/R_0^i) = 0$ é nulo somente se todos os $z_i = 0$ para todo $i \neq 1$. Sem esta hipótese, o conjunto E onde a função V em questão possui derivada temporal nula poderá ser outro. De qualquer maneira, sabemos que as soluções deverão se aproximar do maior subconjunto de E positivamente invariante pelo Sistema (5.2). A proposição abaixo nos fornece características do conjunto do qual as soluções irão se aproximar.

Proposição 5.14. *Consideremos o conjunto de resposta forte \mathcal{S} consistente. Seja Γ o conjunto de índices $i \in \mathcal{N}$ tal que $R_0^i = R_0^1$ e seja E_Γ o conjunto satisfazendo*

$$x = x^*, \quad y_i = v_i = 0 \quad i \neq \Gamma, \quad y_i = \frac{u_1}{k} v_i, \quad \forall i \in \mathcal{N}, \quad \sum_{i \in \Gamma} \beta_i v_i = d(R_0^1 - 1) \quad e \quad z_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N}.$$

Se $\phi_t(X_0)$ é uma solução do Sistema (5.2) definido em Ω com condição inicial X_0 no seu interior, então a solução se aproxima do conjunto E_Γ quando $t \rightarrow \infty$.

Demonstração: Seja $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ a função contínua definida na parte (ii) demonstração do Teorema 5.12. Conforme tal demonstração, vimos que \dot{V} pode ser escrita como $\dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X)$ onde

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* - \frac{\beta_1 x v_1 y_1^*}{y_1} + a_1 y_1^* - \frac{a_1 y_1 v_1^*}{v_1} + \frac{a_1}{k} u_1 v_1^* \\ &\quad + z_1 y_1^* + \beta_1 v_1 x^* - \frac{a_1}{k} u_1 v_1 - \frac{b_1 z_1}{c_1} \leq 0 \\ \dot{V}_2(X) &= \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \beta_i v_i \left(\frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{R_0^i} \right) - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{b_i z_i}{c_i} \leq 0\end{aligned}$$

Vimos ainda que $\dot{V}_1(X) = 0$ se, e somente se, $x = x^*$ e $y_1 = u_1 v_1 / k$. Como, para todo $i \notin \Gamma$, $R_0^i < R_0^1$, temos $1/R_0^1 - 1/R_0^i < 0$. Logo $\dot{V}_2(X)$ será nula se, e somente se, $z_i = 0$ para todo $i \neq 1$ e $v_i = 0$ para todo $i \notin \Gamma$. Seja E o conjunto que satisfaz estas condições. O Teorema 2.14 de LaSalle nos garante que as soluções irão se aproximar do maior conjunto positivamente invariante em E . Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante. Então dado $X \in E_\Gamma$ devemos ter $\phi_t(X) \in A$ para todo $t \geq 0$. Para isto é necessário que

$$\frac{d}{dt} \phi_t(X) + (X) = (\hat{X}) \in E$$

ou ainda

$$\begin{cases} \hat{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i + x \\ \hat{y}_i &= \beta_i x v_i - a_i y_i - y_i z_i + y_i \\ \hat{v}_i &= k y_i - u_i v_i + v_i \\ \hat{z}_i &= c_i y_i z_i - b_i z_i + z_i \end{cases}$$

tal que $(\hat{x}, \hat{y}, \hat{v}, \hat{z})$ permaneça em A . Assim devemos ter $x = \hat{x} = x^*$, $v_i = \hat{v}_i = 0$ para todo $i \notin \Gamma$, $z_i = \hat{z}_i = 0$, $\hat{y}_1 = u_1 \hat{v}_1 / k$ e $y_1 = u_1 v / k$. Disso e da primeira equação obtemos que

$$\sum_{i \in \Gamma} \beta_i v_i = \frac{\lambda - dx^*}{x^*} = d(R_0^1 - 1).$$

Como $0 = \hat{v}_i = k y_i - u_i v_i + v_i = k y_i$ para todo $i \notin \Gamma$, temos que $y_i = 0$ para todo $i \notin \Gamma$. Dessa forma, o maior conjunto positivamente invariante pelo Sistema (5.2) deve estar contido no conjunto que satisfaz

$$x = x^*, \quad y_i = v_i = 0 \quad i \neq 1, \quad y_1 = \frac{u_1}{k} v_1, \quad \sum_{i \in \Gamma} \beta_i v_i = d(R_0^1 - 1) \quad \text{e} \quad z_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} - \{1\}.$$

Mas observe que, como $R_0^1 > 1$ e $R_0^i = R_0^1$ para todo $i \in \Gamma$, temos que $R_0^i > 1$ para todo $i \in \Gamma$. Além disso, como o conjunto de resposta forte é consistente, temos que $P_0^i \leq 1$ para todo $i \in \mathcal{N}$. Desta forma, podemos proceder como acima mas trocando em V as

coordenadas de $X_{1\emptyset}$ pelas coordenadas de $X_{i\emptyset}$ para qualquer $i \in \Gamma$. Assim, fixado $j \in \Gamma$, obtemos que as soluções em questão devem se aproximar do conjunto E_j que satisfaz

$$x = x^*, y_i = v_i = 0 \text{ } i \neq \Gamma, y_j = \frac{u_j}{k} v_j, \sum_{i \in \Gamma} \beta_i v_i = d(R_0^j - 1) \text{ e } z_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} - \{j\}.$$

Portanto as soluções devem se aproximar de $E_\Gamma = \cap_{j \in \Gamma} E_j$, o que conclui a proposição. ■

No caso particular em que possam existir taxas básicas repetidas mas que a maior taxa R_0^1 seja única, temos que $\Gamma = 1$ e o ponto de equilíbrio $X_{1\emptyset}$ continuará a ser globalmente assintoticamente estável.

Corolário 5.15. *Se $R_0^1 > 1$ e $R_0^1 > R_0^i$ para todo $i \in \mathcal{N} - \{1\}$, então o Sistema (5.2) definido no octante não negativo Ω e com condições iniciais em seu interior possui um ponto de equilíbrio assintoticamente estável. A saber $X_{1\emptyset}$.*

No caso em que $R_0^1 = R_0^i$ para todo $i \in \mathcal{N}$, a demonstração da parte (ii) do Teorema 5.12 garante apenas que as soluções em questão irão se aproximar do conjunto $E = \{X \in \Omega; V(X) = 0\}$.

Para a demonstração da parte ((iii)(a)) do Teorema 5.12, não usamos a unicidade das taxas de reprodução. Mas precisamos da estabilidade do conjunto \mathcal{J} . Porém, sem a unicidade das R_0^i , não temos como garantir a unicidade de um conjunto antigênico estável.

5.2 Com Resposta Imune e Latência

De maneira análoga ao modelo proposto por Nowak & Bangham e generalizada por Souza & Zubelli (5.1) obtemos:

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i \\ \dot{w}_i &= \beta_i x v_i - s_i w_i \\ \dot{y}_i &= r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k y_i - u_i v_i \\ \dot{z}_i &= c_i y_i z_i - b_i z_i \end{cases} \quad (5.5)$$

para $i = 1, \dots, n$. Esse sistema possui $4n+1$ equações, de forma que estaremos trabalhando em \mathbb{R}^{4n+1} . Denotemos nesta seção o octante não negativo de \mathbb{R}^{4n+1} por Ω e seu interior por $\Omega_{>0}$.

Análise do Modelo

Positividade

A proposição 5.17 garante que nossos sistemas estão coerentes do ponto de vista biológico. Isto é, considerando concentrações iniciais não negativas ($\Omega_{\geq 0}$) teremos que tais concentrações continuarão não negativas. Além disso a proposição garante que o conjunto $\Omega_{>0}$ é positivamente invariante, o que é necessário para as demonstrações de estabilidade global dos pontos de equilíbrio. Vejamos antes um lema que será útil na demonstração de tal proposição.

Lema 5.16. *Seja $\dot{X} = F(X)$ um sistema de equações diferenciais ordinárias em \mathbb{R}^m satisfazendo o teorema de existência e unicidade para todo instante de tempo t tal que $X_j(0) > 0$, $X_j(t^*) = 0$ para algum instante de tempo $t^* > 0$ então $F_j(X(t^*)) \leq 0$.*

Demonstração: Como $X_j(0) > 0$ e $X_j(t^*) = 0$ então $X_j(t) \rightarrow 0$ quando $t \rightarrow t^*$ com $t < t^*$. Assim

$$F_j(X(t^*)) = \dot{X}_j(t) = \lim_{t \rightarrow t^*, t < t^*} \frac{X_j(t) - X_j(t^*)}{t - t^*} \leq 0$$

pois $X_j(t) - X_j(t^*) = X_j(t) > 0$ e $t - t^* < 0$. ■

Proposição 5.17. *Seja $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \Omega$ uma solução da Equação Diferencial Ordinária (5.5) tal que $\phi_{t_0} = (x_0, w_0^i, y_0^i, v_0^i, z_0^i) \in \Omega_{\geq 0}$. Então $\phi_t \in \Omega_{\geq 0}$ para todo instante $t \geq t_0$. Se $\phi_{t_0} = (x_0, w_0^i, y_0^i, v_0^i, z_0^i) \in \Omega_{>0}$, então $\phi_t \in \Omega_{>0}$ para todo instante $t \geq t_0$.*

Demonstração: Provemos primeiro que $\phi_t \in \Omega_{\geq 0}$ se $\phi_{t_0} = (x_0, w_0^i, y_0^i, v_0^i, z_0^i) \in \Omega_{\geq 0}$. Como o conjunto dos pontos da órbita de ϕ_t é conexo precisamos analisar o comportamento da solução apenas na fronteira de Ω (vide [16], pg 30). Sem perda de generalidade, podemos considerar a condição inicial na fronteira. Se a coordenada em t_0 é positiva, da continuidade da solução sabemos que esta coordenada continuará positiva para t suficientemente próximo de t_0 . Desta forma as coordenadas que podem representar algum problema serão as coordenadas que se anulam em t_0 .

Das equações $\dot{z}_i = c_i y_i z_i - b_i z_i$ temos

$$z_i(t) = z_0^i \exp \left(\int_{t_0}^t (c_i y_i - b_i) ds \right) \quad (5.6)$$

para todo $i = 1, \dots, n$. Separemos a análise nos casos abaixo.

(1) $x_0 = z_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$.

De (5.6) temos $z^i(t) \equiv 0$. Além disso, $\dot{x}_0 = \lambda > 0$ donde $x(t) \geq 0$ para t suficientemente próximo de t_0 . Seja $\mathcal{A} \subseteq \{1, \dots, n\}$ um conjunto de índices qualquer. Vejamos as possíveis combinações.

(1a) $w_0^i = y_0^i = v_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e positivos caso contrário. Considere a curva cujas coordenadas $w_i(t) = y_i(t) = v_i(t) = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas são soluções de

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - x \sum_{\mathcal{A}^C} \beta_i v_i \\ \dot{w}_i &= \beta_i x v_i - s_i w_i \\ \dot{y}_i &= r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k y_i - u_i v_i \end{cases}$$

para $i \in \mathcal{A}$ satisfazendo a condição inicial em questão. Como $\dot{w}_i(t_0) = \dot{y}_i(t_0) = \dot{v}_i(t_0) = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$, esta curva é solução de (5.5) satisfazendo a condição inicial desejada e, pela unicidade de soluções obtemos que esta parte da fronteira é invariante.

(1b) $y_0^i = v_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas positivas.

$$\dot{y}_0^i = r_i w_0^i > 0 \quad i \in \mathcal{A}.$$

Considere a curva cujas coordenadas $v_i(t) = 0$, $x(t)$ solução de $\lambda - dx - x \sum_{i=1}^{\mathcal{A}^C} \beta_i v_i$ com $x(t_0) = x_0$, $w_i(t)$ solução de $\dot{w}_i(t) = -s_i w_i$ com $w_i(t_0) = w_0^i$ para $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas soluções das respectivas equações em (5.5) com a condição inicial em questão. Como $\dot{v}_i(t_0) = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ esta curva é solução de (5.5) satisfazendo a condição inicial desejada e, pela unicidade de soluções obtemos que parte da fronteira onde $v_i = 0$ para $i \in \mathcal{A}$ é invariante.

(1c) $w_0^i = v_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas positivas. Temos

$$\dot{v}_0^i = k y_0^i > 0, \quad \dot{w}_0^i = 0 \quad i \in \mathcal{A}.$$

De maneira análoga aos itens (1a) e (1b) obtemos que a parte da fronteira onde $w_i = 0$ para $i \in \mathcal{A}$ é invariante.

(1d) $w_0^i = y_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas positivas. Temos

$$\dot{w}_0^i = 0, \quad \dot{y}_0^i = 0 \quad i \in \mathcal{A}.$$

De maneira análoga aos itens (1a) e (1b) obtemos que a parte da fronteira onde $w_i = y_i = 0$ para $i \in \mathcal{A}$ é invariante.

(1e) $v_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas positivas. Temos

$$\dot{v}_0^i = k y_0^i > 0.$$

(1f) $y_0^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas positivas. Temos

$$\dot{y}_0^i = r_i w_0^i > 0.$$

(1g) $w_0^i = 0$ $i \in \mathcal{A}$ e as demais coordenadas positivas. Temos

$$\dot{w}_0^i = 0 \quad i \in \mathcal{A}.$$

De maneira análoga aos itens (1a) e (1b) obtemos que a parte da fronteira onde $w_i = 0$ para $i \in \mathcal{A}$ é invariante.

Portanto, para $x_0 = 0$ e $z_0^i = 0$ para todo i , as funções formadas pelas coordenadas x , w^i , y^i , v^i e z^i são localmente não decrescentes para todo i .

(2) $x_0 > 0$ e $z_0^i = 0$ para todo i .

Novamente temos que $z^i(t) \equiv 0$. Observe que não usamos o valor de $\dot{x}(t_0)$ no item anterior. Desta forma a análise para cada caso será a mesma.

(3) $z_0^i > 0$ para algum i . De (5.6) temos $z^i(t) > 0$ para todo t . Observe que não utilizamos o sinal de z^i (i qualquer) nas análises feitas em (1) e (2). Desta forma a análise para cada caso será a mesma.

Vejamos agora que as soluções que iniciam em $\Omega_{>0}$ permanecem neste conjunto. Para os casos em que o conjunto da fronteira em questão é invariante, o resultado é imediato. Para os demais casos sempre obtemos que a derivada da coordenada que se anula em t_0 é positiva. Do Lema 5.16 segue que não pode existir instante de tempo $t < t_0$ tal que esta coordenada fosse positiva. Em outras palavras, se em algum instante a solução está na fronteira, para todo instante anterior ela já estava na fronteira. Isto conclui a demonstração da proposição. ■

Resultados Preliminares

Cada estirpe possuirá suas próprias taxas básicas. Generalizando o obtido no modelo com resposta imunológica e latência temos:

$$\begin{aligned} R_0^i &= \frac{\beta_i \lambda k_i r_i}{d a_i u_i s_i}, \\ I_0^i &= \frac{c_i \lambda r_i}{a_i b_i s_i}, \\ R_I^i &= 1 + \frac{R_0^i}{I_0^i}, \\ P_0^i &= \left(1 - \frac{1}{R_0^i}\right) I_0^i. \end{aligned}$$

Novamente supomos, sem perda de generalidade, que as taxas básicas de reprodução dos n vírus estão indexadas em ordem decrescente, isto é,

$$R_0^i \geq R_0^{i+1}$$

para $i = 1, 2, \dots, n-1$. Denotemos o conjunto de todos os índices por $\mathcal{N} := \{1, 2, \dots, n\}$.

Definimos o conjunto de resposta forte, conjunto consistente, $\rho_0^{\mathcal{I}}$, conjunto antigênico, conjunto antigênico estável e conjunto antigênico maximal de maneira totalmente análoga a feita na Seção 5.1. O Lema 5.6 independe do sistema para ser demonstrado, de forma que continua a ser válido.

Pontos de Equilíbrio

Da mesma forma que no modelo sem latência (Seção 5.1), os pontos de equilíbrio do Sistema (5.5) dependem significativamente das taxas básicas de reprodução dos vírus serem ou não distintas. Consideremos primeiro o caso em que são todas distintas, temos $R_0^i > R_0^{i+1}$ para $i = 1, 2, \dots, n-1$.

Usaremos também a notação para índices descrita na Seção 5.1: $(j\mathcal{J})$ onde \mathcal{J} é um subconjunto de \mathcal{N} e $j = 0, 1, \dots, n$ com $j \notin \mathcal{J}$.

Teorema 5.18. *Considerando as taxas básicas de reprodução de cada estirpe do vírus distintas, o Sistema (5.5) possui $2^{n-1}(2+n)$ pontos de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$ descritos por*

1. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $j = 0$

$$\begin{aligned} x_{0\emptyset} &= \frac{\lambda}{d} \\ w_{0\emptyset}^i &= y_{0\emptyset}^i = v_{0\emptyset}^i = z_{0\emptyset}^i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \end{aligned}$$

2. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$

$$\begin{aligned} x_{j\emptyset} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j} \\ w_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{da_j u_j}{\beta_j k r_j} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ y_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{du_j}{\beta_j k} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ v_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_j} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ z_{j\emptyset}^i &= 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \end{aligned}$$

3. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $j = 0$

$$\begin{aligned}
 x_{0\mathcal{J}} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\
 w_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda R_0^i}{s_i I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\
 y_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{r_i \lambda}{s_i a_i I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\
 v_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\
 z_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} a_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases}
 \end{aligned}$$

4. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$ com $j \notin \mathcal{J}$

$$\begin{aligned}
 x_{j\mathcal{J}} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j} \\
 w_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda}{s_j R_0^j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{\lambda R_0^i}{s_i I_0^i R_0^j} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
 y_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{u_j d}{k \beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{r_i \lambda}{s_i a_i I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
 v_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
 z_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} a_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right) & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases}
 \end{aligned}$$

Demonstração: Encontremos os pontos de equilíbrio resolvendo o seguinte sistema de

$4n + 1$ equações

$$\left\{ \begin{array}{ll} (i) & \lambda - dx - x \sum_{i=1}^n \beta_i v_i = 0 \\ (ii) & \beta_i x v_i - s_i w_i = 0 \\ (iii) & r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i = 0 \\ (iv) & k y_i - u_i v_i = 0 \\ (v) & c_i y_i z_i - b_i z_i = 0 \end{array} \right. \quad (5.7)$$

onde $i = 1, \dots, n$. As equações (v) garantem que $z_i = 0$ ou $y_i = b_i/c_i$. Para facilitar, separamos em dois casos: no primeiro consideramos $z_i = 0$ para todo i e no segundo que existe ao menos um índice j tal que $z_j \neq 0$. Em ambos os casos, as equações (iv) e (ii) garantem $v_i = k y_i / u_i$ e $w_i = \beta_i x v_i / s_i$ para todo índice i .

(1) $z_i = 0, \quad \forall i$. Seguem as seguintes possibilidades:

(1a) $y_i = 0, \quad \forall i \Rightarrow w_i = v_i = 0, \quad \forall i$ e, da primeira equação $x = \lambda/d$. Este é o ponto X_{00} .

(1b) Existe um único índice $j \in \mathcal{N}$ tal que $y_j \neq 0$ teremos $w_i = y_i = v_i = 0, \quad \forall i \neq j$ e

$$\left\{ \begin{array}{ll} \lambda - dx - \beta_j v_j & = 0 \\ \beta_j x v_j - s_j w_j & = 0 \\ r_j w_j - a_j y_j & = 0 \\ k_j y_j - u_j v_j & = 0 \end{array} \right.$$

que é sistema considerando latência e resposta imune para uma única estirpe (vide 3.4). Disso

$$\Rightarrow x = \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j}, \quad w_j = \frac{da_j u_j}{\beta_j k r_j a_j} (R_0^j - 1), \quad y_j = \frac{du_j}{\beta_j k} (R_0^j - 1) \quad \text{e} \quad v_j = \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1)$$

Que são os pontos descritos por X_{j0} .

(1c) Se existe mais de um índice j tal que $y_j \neq 0$, teremos que suas taxas básicas de reprodução serão iguais, o que, por hipótese, é absurdo. De fato, sejam j_1 e j_2 índices em \mathcal{N} tais que $y_{j_1} \neq 0$ e $y_{j_2} \neq 0$. Devemos ter

$$\left\{ \begin{array}{ll} \beta_{j_1} x v_{j_1} - s_{j_1} w_{j_1} & = 0 \\ \beta_{j_2} x v_{j_2} - s_{j_2} w_{j_2} & = 0 \end{array} \right.$$

donde

$$x = \left\{ \begin{array}{ll} \beta_{j_1} x \frac{k y_{j_1}}{u_{j_1}} - s_{j_1} \frac{a_{j_1} y_{j_1}}{r_{j_1}} & = 0 \\ \beta_{j_2} x \frac{k y_{j_2}}{u_{j_2}} - s_{j_2} w \frac{a_{j_2} y_{j_2}}{r_{j_2}} & = 0 \end{array} \right.$$

Como $y_j \neq 0$, segue $x = s_{j_1} a_{j_1} u_{j_1} / (r_{j_1} \beta_{j_1} k)$ e $x = s_{j_2} a_{j_2} u_{j_2} / (r_{j_2} \beta_{j_2} k)$. Mas isto implica que $R_0^{j_1} = R_0^{j_2}$.

- (2) Suponhamos agora que exista ao menos um índice tal que $z_j \neq 0$. Seja $\mathcal{J} = \{i \in \mathcal{N}; z_i \neq 0\} \neq \emptyset$. Como as equações usadas em (1c) independem de z_i , temos que não pode existir mais do que um índice $j \notin \mathcal{J}$ tal que $y_j \neq 0$. Se $i \in \mathcal{J}$ então $z_i \neq 0$, donde

$$y_i = \frac{b_i}{c_i} = \frac{r_i \lambda}{s_i a_i I_0^i} \quad \forall \quad i \in \mathcal{J}.$$

Segue que

$$v_i = \frac{k y_i}{u_i} = \frac{r_i \lambda k}{s_i a_i u_i I_0^i} = \frac{dR_0^i}{\beta_i I_0^i} \quad \forall \quad i \in \mathcal{J}.$$

Além disso, para todo $i \in \mathcal{J}$, temos

$$\begin{aligned} w_i &= x \frac{\beta_i v_i}{s_i} = x \frac{dR_0^i}{s_i I_0^i} \\ z_i &= \frac{r_i w_i}{y_i} - a_i = r_i x \frac{dR_0^i}{s_i I_0^i} \frac{s_i a_i I_0^i}{r_i \lambda} - a_i = a_i \left(x \frac{dR_0^i}{\lambda} - 1 \right). \end{aligned}$$

Desta forma, falta calcular apenas as coordenadas de w_j, y_j, v_j e x . Temos as seguintes possibilidades:

- (2a) $y_j = 0 \Rightarrow v_j = w_j = 0$ e

$$x = \lambda \left(d + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i v_i \right)^{-1} = \lambda \left(d + \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i \frac{dR_0^i}{\beta_i I_0^i} \right)^{-1} = \frac{\lambda}{d(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})}.$$

Reescrevendo w_i e z_i , para $i \in \mathcal{J}$, temos

$$w_i = \frac{\lambda R_0^i}{s_i I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \quad \text{e} \quad z_i = a_i \left(\frac{R_0^i}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} - 1 \right).$$

Esses são os pontos descritos em X_{0J} com $\mathcal{J} \neq \emptyset$.

- (2b) $y_j \neq 0$. Como $z_j = 0$, temos $w_j = a_j y_j / r_j$. Disso e de $v_j \neq 0$ segue

$$x = \frac{s_j w_j}{\beta_j v_j} = \frac{s_j a_j y_j u_j}{\beta_j r_j k y_j} = \frac{\lambda}{dR_0^j}.$$

Então podemos reescrever w_i e z_i , para $i \in \mathcal{J}$:

$$w_i = \frac{\lambda R_0^i}{R_0^j s_i I_0^i} \quad \text{e} \quad z_i = a_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right).$$

Temos ainda

$$\begin{aligned}\lambda - dx - x \sum_{i \in \mathcal{J}} \beta_i v_i - x \beta_j v_j &= 0 \Rightarrow v_j = \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \\ \Rightarrow y_j &= \frac{u_j}{k} v_j = \frac{u_j d}{k \beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \\ w_j &= \frac{a_j}{r_j} y_j = \frac{\lambda}{s_j R_0^j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}).\end{aligned}$$

Esses valores são os descritos em $X_{j\mathcal{J}}$ onde $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$ e $j \notin \mathcal{J}$.

A prova quanto a quantidade de pontos descritos é exatamente a mesma do Teorema 5.7. ■

Note que, se não considerarmos as taxas distintas não podemos garantir a existência de apenas um j que não pertencesse a \mathcal{J} . Desta forma, além dos pontos equilíbrio descritos acima poderão existir outros mas que não serão simples de explicitar.

Estabilidade das Soluções para R_0^i Distintos

Lema 5.19. *O único conjunto positivamente invariante por (5.5) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{0\emptyset} + \sum_{i=2}^{2n+1} \mu_i e_i \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{0\emptyset}$.

Demonstração: Procedamos de maneira análoga à demonstração do Lema 3.3. Seja $A \in E$ um conjunto positivamente invariante pelo sistema em questão e X um ponto de A , logo a primeira coordenada de X deve ser λ/d e as últimas n coordenadas devem ser nulas. Como e_1 é ortogonal a e_i para todo $i = 2, \dots, 2n+1$, devemos ter a derivada temporal de X ortogonal a e_1 , donde

$$0 = \lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i \Rightarrow \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = 0.$$

Mas isto só ocorre se $v_i = 0$ para todo i . Logo qualquer ponto de A deverá ter as últimas $2n$ coordenadas nulas. Assim os vetores e_i para $i = 2n+2, \dots, 4n+1$ devem ser ortogonais a \dot{X} pois são ortogonais a e_i para $i = 2, \dots, 2n+1$. Logo

$$ky_i - u_i v_i = 0 \Rightarrow ky_i = 0 \Rightarrow y_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N}.$$

Logo, qualquer ponto de A deverá ter as últimas $3n$ coordenadas nulas. Disso segue que

os vetores e_i para $i = n + 2, \dots, 2n + 1$ devem ser ortogonais a \dot{X} , o que garante

$$r_i w_i - a_i y_i - z_i y_i = 0 \quad \Rightarrow \quad r_i w_i = 0 \quad \Rightarrow \quad w_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N}.$$

Portanto o conjunto A deve ser o próprio ponto $X_{0\emptyset}$. ■

Lema 5.20. *O único conjunto positivamente invariante por (5.5) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{1\emptyset} + \mu \left(\frac{a_1}{r_1} e_2 + e_{n+2} + \frac{k}{u_1} e_{2n+2} \right) + \sum_{i=3}^{n+1} \mu_i e_i + \sum_{i=3}^{n+1} \mu_{n+i} e_{n+i} \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{1\emptyset}$.

Demonstração: Seja $A \in E$ um conjunto positivamente invariante pelo sistema em questão e X um ponto de A . Como e_1 é ortogonal a E devemos ter \dot{X} ortogonal a e_1 , donde

$$0 = \lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = \lambda - dx^* - x^* \beta_1 v_1 \quad \Rightarrow \quad v_1 = v_1^*.$$

Então $y_1 = u_1 v_1 / k = u_1 v_1^* / k = y_1^*$. Mas isto só ocorre se $v_i = 0$ para todo i . Logo qualquer ponto de A deverá ter as últimas $2n$ coordenadas nulas. Assim $w_1 = a_1 y_1 / r_1 = a_1 y_1^* / r_1 = w_1^*$. Como e_{2n+i} , para $i = 3, \dots, n + 1$, são ortogonais a E , devemos ter

$$0 = k y_i - u_i v_i = k y_i \quad \Rightarrow \quad y_i = 0, \quad \forall i = 2, \dots, n.$$

Então A deve estar contido num conjunto da forma

$$\left\{ X_{1\emptyset} + \sum_{i=3}^{n+1} \mu_i e_i \right\} \cap \Omega.$$

Como e_{n+i} , $i = 3, \dots, n + 1$ é ortogonal a este conjunto, segue

$$0 = r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i = r_i w_i \quad \Rightarrow \quad w_i = 0, \quad \forall i = 2, \dots, n.$$

Portanto o conjunto A deve ser o próprio ponto $X_{1\emptyset}$. ■

Lema 5.21. *O único conjunto positivamente invariante por (5.5) contido no conjunto*

$$E = \left\{ X_{0\mathcal{N}} + \sum_{i \in \mathcal{N}} \mu_i \left(\frac{\beta_i x^* k}{s_i u_i} e_{i+1} + e_{i+1+n} + \frac{k}{u_i} e_{i+1+2n} \right) + \sum_{i \in \mathcal{N}} \gamma_{3n+i} e_{3n+i} \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{0\mathcal{N}}$.

Demonstração: Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante por (5.2), então, dado $X \in A$ devemos ter

$$\frac{d}{dt} \phi_t(X) \perp E^\perp$$

para todo $t \geq 0$. Como $e_1 \perp E$ segue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = 0.$$

Se $v_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$ teríamos $x^* = \lambda/d$, o que é absurdo. Logo, existe $i \in \mathcal{N}$ tal que $v_i \neq 0$. Seja $L = \{i \in \mathcal{N}; v_i \neq 0\}$. Como $-e_{i+2n+1} + (k/u_i)e_{i+n+1}$ é ortogonal a E , segue

$$\begin{aligned} & -ky_i + u_i v_i + \frac{k}{u_i} r_i w_i - \frac{k}{u_i} a_i y_i + \frac{k}{u_i} y_i z_i = 0 \quad i \in \mathcal{N} \\ \Rightarrow & -ky_i + ky_i + \frac{k\beta_i x^* k}{s_i u_i u_i} r_i y_i - \frac{k}{u_i} a_i y_i + \frac{k}{u_i} y_i z_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \\ \Rightarrow & \frac{k\beta_i x^* k}{s_i u_i u_i} r_i - \frac{k}{u_i} a_i + \frac{k}{u_i} z_i = 0, \quad \forall i \in L \\ \Rightarrow & \frac{\beta_i x^* k}{s_i u_i} r_i - a_i + z_i = 0, \quad \forall i \in L \\ \Rightarrow & z_i = -\frac{\beta_i x^* k}{s_i u_i} r_i + a_i = -\frac{R_0^i a_i}{(1 + \rho_0^{\mathcal{N}})} + a_i = z_i^*, \quad \forall i \in L. \end{aligned}$$

Então o A deve estar contido num conjunto da forma

$$E' = \left\{ X_{0\mathcal{N}} + \sum_{i \in \mathcal{N}} \mu_i \left(\frac{\beta_i x^* k}{s_i u_i} e_{i+1} + e_{i+1+n} + \frac{k}{u_i} e_{i+1+2n} \right) + \sum_{i \in \mathcal{N}-L} \gamma_{3n+i} e_{3n+i} \right\} \cap \Omega.$$

Como $e_{3n+1+i} \perp E'$ para todo $i \in L$, temos $y_i = b_i/c_i = y_i^*$ para todo $i \in L$. Isto garante que $w_i = w_i^*$ e $v_i = v_i^*$ para todo $i \in L$. Temos ainda que

$$\begin{aligned} 0 &= \lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i = \lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in L} \beta_i v_i = \lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in L} \beta_i v_i^* \\ \Rightarrow & x^* = \frac{\lambda}{d} \left(1 + \frac{1}{d} \sum_{i \in L} \beta_i v_i^* \right)^{-1} = \frac{\lambda}{d} (1 + \rho_0^L)^{-1}. \end{aligned}$$

Mas $x^* = \lambda[d(1 + \rho_0^{\mathcal{N}})]^{-1}$, donde $L = \mathcal{N}$. Portanto o único conjunto positivamente invariante contido em E será o ponto de equilíbrio $X_{0\mathcal{N}}$. \blacksquare

Lema 5.22. *Seja $\mathcal{J} = \{1, 2, \dots, j-1\}$ e $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. O único conjunto positivamente invariante por (5.5) contido no conjunto E definido por*

$$\left\{ X_{j\mathcal{J}} + \sum_{i=1}^j \mu_i \left(\frac{\beta_i x^* k}{s_i u_i} e_{i+1} + e_{i+1+n} + \frac{k}{u_i} e_{i+1+2n} \right) + \sum_{i=j+1}^n \gamma_i e_{2n+1+i} + \sum_{i=1}^{j-1} \eta_i e_{3n+1+i} \right\} \cap \Omega$$

é o ponto de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$.

Demonstração: Seja $A \subseteq E$ um conjunto positivamente invariante por (5.2), então, dado

$X \in A$ devemos ter

$$\frac{d}{dt}\phi_t(X) \perp E^\perp$$

para todo $t \geq 0$. Como $e_{1+i} \in E^\perp$, para $i = j+1, \dots, n$, temos

$$0 = \beta_i x v_i - s_i w_i = \beta_i x v_i \Rightarrow v_i = 0, \quad \forall i = j+1, \dots, n.$$

De $e_1 \perp E$ segue

$$\lambda - dx^* - x^* \sum_{i \in \mathcal{J} \cup \{j\}} \beta_i v_i = 0.$$

Se $v_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{J} \cup \{j\}$ teríamos $x^* = \lambda/d$, o que é absurdo. Logo, existe $i \in \mathcal{J} \cup \{j\}$ tal que $v_i \neq 0$. Seja $L = \{i \in \mathcal{J} \cup \{j\}; v_i \neq 0\}$. Como $-e_{i+2n+1} + (k/u_i)e_{i+n+1}$ é ortogonal a E , pelas contas feitas na demonstração do Lema anterior segue

$$z_i = -\frac{\beta_i x^* k}{s_i u_i} r_i + a_i = -\frac{R_0^i a_i}{(1 + \rho_0^N)} + a_i = z_i^*, \quad \forall i \in L.$$

Então A deve estar contido num conjunto tal que e_{3n+1+i} será perpendicular, para todo $i \in L$. Assim temos $y_i = b_i/c_i = y_i^*$ para todo $i \in L$. Isto garante $w_i = w_i^*$ e $v_i = v_i^*$ para todo $i \in L$. Note ainda que

$$\begin{aligned} \frac{\lambda}{dR_0^j} &= x^* = \frac{\lambda}{d + \sum_{i \in L} \beta_i v_i} \\ &= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \frac{1}{d} \sum_{i \in L - \{j\}} \beta_i \frac{dR_0^i}{\beta_i I_0^i} + \frac{1}{d} \beta_j v_j \right)^{-1} \\ &= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \sum_{i \in L - \{j\}} \frac{R_0^i}{I_0^i} + \frac{1}{d} \beta_j v_j \right)^{-1} \\ &= \frac{\lambda}{d} \left(1 + \rho_0^{L - \{j\}} + \frac{1}{d} \beta_j v_j \right)^{-1} \end{aligned}$$

donde $R_0^j = 1 + \rho_0^{L - \{j\}} + 1/d \beta_j v_j$. Se $v_j = 0$ então deveríamos ter $R_0^j = 1 + \rho_0^{L - \{j\}} > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$, o que implica $\rho_0^{L - \{j\}} > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$ o que é absurdo pois $L - \{j\} \subseteq \mathcal{J}$. Logo $v_j \neq 0$ e assim $R_0^j = 1 + \rho_0^{L - \{j\}} + R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}$, donde $L - \{j\} = \mathcal{J}$ e o único conjunto positivamente invariante contido em E é o ponto de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$. ■

Teorema 5.23. *Se o conjunto de resposta forte \mathcal{S} é consistente, então o Sistema (5.5) definido no octante não negativo Ω e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:*

- (i) $X_{0\emptyset}$ se $R_0^1 \leq 1$;

(ii) $X_{1\emptyset}$ se $R_0^1 > 1$ e $P_0^1 \leq 1$;

(iii) Se $P_0^1 > 1$, seja \mathcal{J} o conjunto antigênico maximal.

(a) $X_{0\mathcal{J}}$ se \mathcal{J} é estável;

(b) $X_{j\mathcal{J}}$ se \mathcal{J} não é estável, onde j é o menor inteiro fora de \mathcal{J} tal que $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$.

Demonstração:

Consideremos a função escalar $V : \Omega \rightarrow \mathbb{R}$ definida por (2.7), onde as constantes θ relativas as coordenadas x e w_i serão 1, as constantes θ relativas as coordenadas v_i serão chamada de Θ_i e serão escolhidas conforme o ponto equilíbrio, as constantes θ relativas as coordenadas z_i valerão $s_i/(c_i r_i)$ e as relativas a y_i valerão s_i/r_i . Pela Proposição 2.18 basta mostrarmos que $\dot{V}(X) \leq 0$ em Ω e que o único subconjunto de $E = \{X \in \Omega; \dot{V}(X) = 0\}$ positivamente invariante é o ponto equilíbrio em questão. Usando a Proposição 2.17 e (5.5) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - x \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i \\ &+ \sum_{i \in \mathcal{N}} (x \beta_i v_i - s_i w_i) - \sum_{i \in \mathcal{N}} \left(\frac{x \beta_i v_i w_i^*}{w_i} - s_i w_i^* \right) \\ &+ \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{s_i}{r_i} (r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i) - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{s_i}{r_i} \left(\frac{r_i w_i y_i^*}{y_i} - a_i y_i^* - y_i^* z_i \right) \\ &+ \sum_{i \in \mathcal{N}} \Theta_i (k y_i - u_i v_i) - \sum_{i \in \mathcal{N}} \Theta_i \left(\frac{k y_i v_i^*}{v_i} - u_i v_i^* \right) \\ &+ \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{s_i}{c_i r_i} (c_i y_i z_i - b_i z_i) - \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{s_i}{c_i r_i} (c_i y_i z_i^* - b_i z_i^*) \end{aligned}$$

ou ainda

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i - x \sum_{i \in \mathcal{N}} \frac{\beta_i v_i w_i^*}{w_i} \\ &+ \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[s_i w_i^* - \frac{s_i a_i y_i}{r_i} - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} + \frac{s_i y_i^* z_i}{r_i} + \Theta_i (k y_i - u_i v_i) \right. \\ &\quad \left. - \Theta_i \left(\frac{k y_i v_i^*}{v_i} - u_i v_i^* \right) - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} - \frac{s_i y_i z_i^*}{r_i} + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right] \end{aligned} \quad (5.8)$$

(i) Consideremos $X^* = X_{0\emptyset}$ e $\Theta_i = a_i s_i / (k r_i)$. Por (5.8) temos

$$\dot{V}(X) = \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i + \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[-\frac{a_i s_i}{k r_i} u_i v_i - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right].$$

Usando a Proposição 2.20 e substituindo $x^* = \lambda/d$, segue

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &\leq \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[\frac{\lambda}{d} \beta_i v_i - \frac{a_i s_i}{k r_i} u_i v_i - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[\frac{\lambda \beta_i v_i}{d} \left(1 - \frac{a_i s_i d u_i}{\beta_i \lambda k r_i} \right) - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[\frac{\lambda \beta_i v_i}{d} \left(1 - \frac{1}{R_0^i} \right) - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

Como $1 \geq R_0^1 > R_0^i$, $\forall i \in \mathcal{N}$, temos que $(1 - 1/R_0^i) \leq 0$, $\forall i \in \mathcal{N}$, donde

$$\dot{V} \leq - \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[\frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \leq 0.$$

A primeira desigualdade só será válida se $x = x^*$ e a última se $z_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$. Mas o Lema 5.19 garante que o único conjunto positivamente invariante que satisfaz estas condições é o ponto X_{00} .

(ii) Consideremos agora $X^* = X_{10}$ e Θ_i como no item (i), isto é, $a_i s_i / (k r_i)$. Assim $z_i^* = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$ e $w_i^* = y_i^* = v_i^* = 0$ para todo $i \neq 1$. Logo, de (5.8), temos

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i - x \frac{\beta_1 v_1 w_1^*}{w_1} + s_1 w_1^* \\ &\quad - \frac{s_1 w_1 y_1^*}{y_1} + \frac{s_1 a_1 y_1^*}{r_1} + \frac{s_1 y_1^* z_1}{r_1} - \frac{a_1 s_1}{k r_1} \left(\frac{k y_1 v_1^*}{v_1} - u_1 v_1^* \right) \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{a_i s_i}{k r_i} (k y_i - u_i v_i) - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

ou ainda

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i v_i - x \frac{\beta_1 v_1 w_1^*}{w_1} + s_1 w_1^* \\ &\quad - \frac{s_1 w_1 y_1^*}{y_1} + \frac{s_1 a_1 y_1^*}{r_1} + \frac{s_1 y_1^* z_1}{r_1} - \frac{a_1 s_1 y_1 v_1^*}{r_1 v_1} + \frac{a_1 s_1 u_1 v_1^*}{k r_1} \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{a_i s_i y_i}{r_i} - \frac{a_i s_i u_i v_i}{k r_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \\ &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \beta_1 v_1 - x \frac{\beta_1 v_1 w_1^*}{w_1} - s_1 w_1^* - \frac{s_1 w_1 y_1^*}{y_1} + \frac{s_1 a_1 y_1^*}{r_1} \\ &\quad + \frac{s_1 y_1^* z_1}{r_1} - \frac{a_1 s_1 y_1 v_1^*}{r_1 v_1} + \frac{a_1 s_1 u_1 v_1^*}{k r_1} - \frac{a_1 s_1 u_1 v_1}{k r_1} - \frac{s_1 b_1 z_1}{c_1 r_1} \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \left[x^* \beta_i v_i - \frac{a_i s_i u_i v_i}{k r_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

Chamemos $\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X)$ onde

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + x^* \beta_1 v_1 - x \frac{\beta_1 v_1 w_1^*}{w_1} + s_1 w_1^* - \frac{s_1 w_1 y_1^*}{y_1} + \frac{s_1 a_1 y_1^*}{r_1} \\ &\quad + \frac{s_1 y_1^* z_1}{r_1} - \frac{a_1 s_1 y_1 v_1^*}{r_1 v_1} + \frac{a_1 s_1 u_1 v_1^*}{k r_1} - \frac{a_1 s_1 u_1 v_1}{k r_1} - \frac{s_1 b_1 z_1}{c_1 r_1} \\ \dot{V}_2(X) &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \left[x^* \beta_i v_i - \frac{a_i s_i u_i v_i}{k r_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

Observe que $\dot{V}_1(X)$ é exatamente a mesma função que manipulamos na demonstração do Teorema 3.18 parte (ii). Como as hipóteses sobre a estirpe 1 coincidem com as hipóteses exigidas em tal teorema, segue que $\dot{V}_1(X) \leq 0$ sendo a igualdade válida se, e somente se, $x = x^*, v_1 = k y_1 / u_1, w_1 = a_1 y_1 / r_1$ e $P_0^1 = 1$ ou $z_1 = 0$. $\dot{V}_2(X)$ é bastante semelhante a função $\dot{V}_2(X)$ usada na demonstração de 5.12 parte (ii) salvo as constantes s_i / r_i . De fato a manipulação será essencialmente mesma:

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(X) &= \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} v_i \beta_i \left[\frac{1}{R_0^1} - \frac{d a_i s_i u_i}{\lambda k r_i \beta_i} \right] - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \\ &= \frac{\lambda}{d} \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} v_i \beta_i \left[\frac{1}{R_0^1} - \frac{1}{R_0^i} \right] - \sum_{i \in \mathcal{N} - \{1\}} \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \\ &\leq 0\end{aligned}$$

pois $R_0^i < R_0^1 \Rightarrow 1/R_0^1 - 1/R_0^i < 0$ para todo $i = 2, \dots, n$, $v_i \geq 0$ e $s_i b_i z_i / (c_i r_i) \leq 0$ sendo a igualdade válida somente se $z_i = 0$ para $i = 2, \dots, n$. Portanto $\dot{V}(X) \leq 0$ sendo que para a igualdade ser válida é necessário $x = x^*, v_1 = k y_1 / u_1, w_1 = a_1 y_1 / r_1$ e $v_i = z_i = 0$ para $i = 2, \dots, n$. Mas o Lema 5.20 garante que o único conjunto positivamente invariante que satisfaz estas condições é o ponto equilíbrio X_{10} .

(iii)(a) Consideremos agora $X^* = X_{0\mathcal{J}}$ e $\Theta_i = \beta_i x^* / u_i$. Como $w_i^* = y_i^* = v_i^* = z_i^* = 0$ para todo $i \notin \mathcal{J}$, de (5.8) segue

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[-x \frac{\beta_i v_i w_i^*}{w_i} + s_i w_i^* - \frac{s_i a_i y_i}{r_i} - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} \right. \\ &\quad \left. + \frac{s_i y_i^* z_i}{r_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i}{u_i} - \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \beta_i x^* v_i^* - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} - \frac{y_i z_i^* s_i}{r_i} + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right] \\ &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N}} \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i}{u_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left[-x \frac{\beta_i v_i w_i^*}{w_i} \right. \\ &\quad \left. + s_i w_i^* - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} + \frac{s_i y_i^* z_i}{r_i} - \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \beta_i x^* v_i^* - \frac{y_i z_i^* s_i}{r_i} + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

Mas para todo $i \in \mathcal{J}$ temos

$$\begin{aligned}\frac{s_i z_i y_i^*}{r_i} &= \frac{z_i \lambda}{a_i I_0^i} = \frac{z_i b s_i}{c_i r_i} \\ \frac{s_i y_i z_i^*}{r_i} &= \frac{s_i y_i}{r_i} a_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) \quad \text{e} \\ \frac{\beta_i x^* k y_i}{u_i} - \frac{s_i a_i y_i}{r_i} &= \frac{\beta_i \lambda k y_i}{d u_i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} - \frac{s_i a_i y_i}{r_i} = \frac{s_i a_i y_i}{r_i} \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right).\end{aligned}$$

Assim

$$\begin{aligned}\dot{V}(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i}{u_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \\ &\quad + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left[-x \frac{\beta_i v_i w_i^*}{w_i} + s_i w_i^* - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} - \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \beta_i x^* v_i^* + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

Escrevamos $\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X)$ onde

$$\begin{aligned}\dot{V}_1(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left[-x \frac{\beta_i v_i w_i^*}{w_i} + s_i w_i^* - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} \right. \\ &\quad \left. + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} - \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} + \beta_i x^* v_i^* + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right] \\ \dot{V}_2(X) &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{\beta_i x^* k y_i}{u_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right].\end{aligned}$$

Temos ainda

$$\begin{aligned}\dot{V}_2(X) &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{s_i a_i y_i}{r_i} \left[-1 + \frac{r_i \beta_i x^* k}{u_i s_i a_i} \right] - \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{s_i a_i y_i}{r_i} \left[-1 + \frac{r_i \beta_i \lambda k}{d(1 + \rho_0^{\mathcal{J}}) u_i s_i a_i} \right] - \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \\ &= \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{s_i a_i y_i}{r_i} \left[-1 + \frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \right] - \sum_{i \in \mathcal{N} - \mathcal{J}} \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i}.\end{aligned}$$

Como \mathcal{J} é estável, segue que $-1 + R_0^i/(1 + \rho_0^{\mathcal{J}}) < 0$ para todo $i \notin \mathcal{J}$. Assim $\dot{V}_2(X) \leq 0$ sendo a igualdade válida somente se $\mathcal{J} = \mathcal{N}$. Sejam

$$\begin{aligned}A &= \lambda + dx^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left[+\frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} + \beta_i x^* v_i^* + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right] \\ B_i &= -x \frac{\beta_i v_i w_i^*}{w_i} - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} - \frac{\beta_i x^* k y_i v_i^*}{u_i v_i} - \frac{\lambda R_0^i x^*}{x I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\ C &= -dx - \frac{\lambda x^*}{x} + \sum_{i \in \mathcal{J}} s_i w_i^* + \frac{\lambda x^* \rho_0^{\mathcal{J}}}{x(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})}.\end{aligned}$$

Como

$$\sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda R_0^i x^*}{x I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} = \frac{\lambda x^* \rho_0^{\mathcal{J}}}{x (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})}$$

temos $\dot{V}_1(X) = A + \sum_{i \in \mathcal{J}} B_i + C$. Além disso

$$\begin{aligned} A &= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left[+ \frac{\lambda}{I_0^i} + \frac{\lambda R_0^i}{(\rho_0^{\mathcal{J}}) I_0^i} + \frac{s_i b_i a_i}{c_i r_i} \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \right) \right] \\ &= \lambda + \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left[+ \frac{\lambda}{I_0^i} + \frac{\lambda R_0^i}{(\rho_0^{\mathcal{J}}) I_0^i} + \frac{\lambda}{I_0^i} \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \right) \right] \\ &= 3\lambda - \frac{\lambda}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \\ &= 3\lambda - dx^* \end{aligned}$$

Os detalhes da penúltima igualdade são idênticos ao feito para a parcela A da demonstração do Teorema 5.12 parte (iii)(a).

$$\begin{aligned} B_i &= -\frac{x \beta_i v_i \lambda R_0^i}{s_i I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}}) w_i} - \frac{w_i r_i \lambda}{a_i I_0^i y_i} - \frac{\beta_i \lambda k y_i d R_0^i}{u_i v_i d (1 + \rho_0^{\mathcal{J}}) \beta_i I_0^i} - \frac{\lambda R_0^i x^*}{x I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\ &= \frac{\lambda R_0^i}{I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \left[-x \frac{\beta_i v_i}{s_i w_i} - \frac{w_i r_i \lambda}{x^* d R_0^i a_i y_i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} - \frac{x^*}{x} \right] \\ &= \frac{\lambda R_0^i}{I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \left[-\frac{x \beta_i v_i}{s_i w_i} - \frac{w_i u_i s_i}{x^* \beta_i k y_i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} - \frac{x^*}{x} \right] \\ &\leq -4 \frac{\lambda R_0^i}{I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} = -4 \frac{R_0^i}{I_0^i} dx^* \end{aligned}$$

sendo a igualdade válida somente se

$$(\beta_i x v_i)^2 k y_i x^* u_i = (s_i w_i u_i)^2 v_i x = (k y_i)^2 s_i w_i \beta_i x^* x = (x^*)^2 s_i w_i \beta_i k y_i v_i u_i$$

para todo $i \in \mathcal{J}$. Analisemos C :

$$\begin{aligned}
C &= -dx - \frac{\lambda x^*}{x} + \sum_{i \in \mathcal{J}} \frac{\lambda R_0^i}{I_0^i(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} + \frac{\lambda x^* \rho_0^{\mathcal{J}}}{x(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\
&= -dx - \frac{\lambda x^*}{x} + \lambda \frac{\rho_0^{\mathcal{J}}}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} + \frac{\lambda x^* \rho_0^{\mathcal{J}}}{x(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\
&= -dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* \rho_0^{\mathcal{J}} + \frac{x^* dx^* \rho_0^{\mathcal{J}}}{x} \\
&= dx^* \left[-\frac{x}{x^*} - \frac{\lambda}{dx} + \rho_0^{\mathcal{J}} + \frac{x^*}{x} \rho_0^{\mathcal{J}} \right] \\
&= dx^* \left[-\frac{x}{x^*} + \rho_0^{\mathcal{J}} + \frac{x^*}{x} \left(-\frac{\lambda}{dx^*} + \rho_0^{\mathcal{J}} \right) \right] \\
&= dx^* \left[-\frac{x}{x^*} + \rho_0^{\mathcal{J}} + \frac{x^*}{x} \left(-(1 + \rho_0^{\mathcal{J}}) + \rho_0^{\mathcal{J}} \right) \right] \\
&= dx^* \left[-\frac{x}{x^*} + \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{x^*}{x} \right] \\
&\leq -2dx^* + dx^* \rho_0^{\mathcal{J}}
\end{aligned}$$

Agrupando as estimativas temos:

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1(X) &= A + \sum_{i \in \mathcal{J}} B_i + C \\
&\leq 3\lambda - dx^* + \sum_{i \in \mathcal{J}} \left(-4 \frac{R_0^i}{I_0^i} dx^* \right) - 2dx^* + dx^* \rho_0^{\mathcal{J}} \\
&= 3\lambda - 4\rho_0^{\mathcal{J}} dx^* - 3dx^* + dx^* \rho_0^{\mathcal{J}} \\
&= 3\lambda - 3\rho_0^{\mathcal{J}} dx^* - 3dx^* \\
&= 3\lambda \left(1 - \rho_0^{\mathcal{J}} \frac{dx^*}{\lambda} - \frac{dx^*}{\lambda} \right) \\
&= 3\lambda \left(1 - \rho_0^{\mathcal{J}} \frac{1}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - \frac{1}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} \right) \\
&= 0.
\end{aligned}$$

Se $\mathcal{J} \neq \mathcal{N}$ então $\dot{V}(X) < 0$ para pontos fora de $X_{0\mathcal{J}}$. Se $\mathcal{J} = \mathcal{N}$ então $\dot{V}(X) \leq 0$ com a igualdade válida somente se $x = x^*$, $w_i = \beta_i x^* k y_i / (s_i u_i)$ e $v_i = k y_i / u_i$ para todo $i \in \mathcal{N}$. Do Lema 5.21 temos que o único conjunto positivamente invariante com estas propriedades é o ponto $X_{0\mathcal{J}} = X_{0\mathcal{N}}$.

(iii)(b) Como \mathcal{J} não é estável e o conjunto de resposta forte é não vazio ($1 \in \mathcal{S}$), pelo Lema 5.6 temos que $\mathcal{J} \neq \mathcal{N}$. Disso e da definição de conjunto antigênico estável, segue que existe um menor índice j tal que $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. Este é o menor índice em $\mathcal{N} - \mathcal{J} := \mathcal{J}^c$ pois, se existisse um índice $l \in \mathcal{J}^c$ tal que $l < j$, pela definição de j deveríamos ter que

$R_0^l < 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$. Mas $R_0^j < R_0^l$, donde teríamos $R_0^j < 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$, contrariando a escolha de j . Consideraremos $X^* = X_{j\mathcal{J}}$, $\Theta_i = x^* \beta_i / u_i$ para $i \neq j$ e $\Theta_j = a_j s_j / (k r_j)$. De (5.8) temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) = & \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i=1}^{j-1} \left[x^* \beta_i v_i - \frac{x \beta_i v_i w_i^*}{w_i} + s_i w_i^* - \frac{s_i a_i y_i}{r_i} - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} \right. \\ & + \frac{s_i y_i^* z_i}{r_i} + \frac{x^* \beta_i k y_i}{u_i} - x^* \beta_i v_i - \frac{x^* \beta_i k y_i v_i^*}{u_i v_i} + x^* \beta_i v_i^* - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} - \frac{s_i y_i z_i^*}{r_i} + \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \Big] \\ & x^* \beta_j v_j - \frac{x \beta_j v_j w_j^*}{w_j} + s_j w_j^* - \frac{s_j a_j y_j}{r_j} - \frac{s_j w_j y_j^*}{y_j} + \frac{s_j a_j y_j^*}{r_j} \\ & + \frac{s_j y_j^* z_j}{r_j} + \frac{a_j s_j y_j}{r_j} - \frac{a_j s_j u_j v_j}{k r_j} - \frac{a_j s_j y_j v_j^*}{r_j v_j} + \frac{a_j s_j u_j v_j^*}{k r_j} - \frac{s_j b_j z_j}{c_j r_j} \\ & + \sum_{i=j+1}^n \left[x^* \beta_i v_i - \frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{x^* \beta_i k y_i}{u_i} - x^* \beta_i v_i - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \end{aligned}$$

Fazendo algumas simplificações diretas e usando o fato de $s_i y_i z_i^* / r_i = \beta_i x^* k y_i / u_i - s_i a_i y_i / r_i$ e $s_i y_i^* z_i / r_i = z_i b_i s_i / c_i r_i$ para todo $i \in \mathcal{J}$, temos

$$\begin{aligned} \dot{V}(X) = & \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i=1}^{j-1} \left[-\frac{x \beta_i v_i w_i^*}{w_i} + s_i w_i^* - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} - \frac{x^* \beta_i k y_i v_i^*}{u_i v_i} \right. \\ & + \left. \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right] + x^* \beta_i v_i^* + x^* \beta_j v_j - \frac{x \beta_j v_j w_j^*}{w_j} + s_j w_j^* - \frac{s_j w_j y_j^*}{y_j} + \frac{s_j a_j y_j^*}{r_j} + \frac{s_j y_j^* z_j}{r_j} \\ & - \frac{a_j s_j u_j v_j}{k r_j} - \frac{a_j s_j y_j v_j^*}{r_j v_j} + \frac{a_j s_j u_j v_j^*}{k r_j} - \frac{s_j b_j z_j}{c_j r_j} + \sum_{i=j+1}^n \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{x^* \beta_i k y_i}{u_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \end{aligned}$$

Definamos

$$\begin{aligned} \dot{V}_1(X) = & \sum_{i=j+1}^n \left[-\frac{s_i a_i y_i}{r_i} + \frac{x^* \beta_i k y_i}{u_i} - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] = \sum_{i=j+1}^n \left[\frac{s_i a_i y_i}{r_i} \left(-1 + \frac{R_0^i}{R_0^j} \right) - \frac{s_i b_i z_i}{c_i r_i} \right] \\ \dot{V}_2(X) = & \lambda - dx - \frac{\lambda x^*}{x} + dx^* + \sum_{i=1}^{j-1} \left[-\frac{x \beta_i v_i w_i^*}{w_i} + s_i w_i^* - \frac{s_i w_i y_i^*}{y_i} + \frac{s_i a_i y_i^*}{r_i} - \frac{x^* \beta_i k y_i v_i^*}{u_i v_i} \right. \\ & + \left. \frac{s_i b_i z_i^*}{c_i r_i} \right] + x^* \beta_i v_i^* + x^* \beta_j v_j - \frac{x \beta_j v_j w_j^*}{w_j} + s_j w_j^* - \frac{s_j w_j y_j^*}{y_j} + \frac{s_j a_j y_j^*}{r_j} + \frac{s_j y_j^* z_j}{r_j} \\ & - \frac{a_j s_j u_j v_j}{k r_j} - \frac{a_j s_j y_j v_j^*}{r_j v_j} + \frac{a_j s_j u_j v_j^*}{k r_j} - \frac{s_j b_j z_j}{c_j r_j}. \end{aligned}$$

Assim $\dot{V}(X) = \dot{V}_1(X) + \dot{V}_2(X)$. Como $j < i$ para todo $i \in \mathcal{J}^c - j$, temos que $R_0^i < R_0^j$ e $\dot{V}_1 \leq 0$ sendo a igualdade válida somente se $y_i = z_i = 0$ para todo $i \in \mathcal{J}^c - \{j\}$. Substituindo as coordenadas do ponto de equilíbrio em \dot{V}_2 temos

$$\begin{aligned}
\dot{V}_2(X) &= \lambda - dx - \frac{\lambda^2}{dx R_0^j} + \frac{\lambda}{R_0^j} + \sum_{i=1}^{j-1} \frac{\lambda R_0^i}{R_0^j I_0^i} \left[-\frac{x\beta_i v_i}{s_i w_i} + 2 - \frac{w_i r_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} + \frac{s_i b_i a_i I_0^i}{c_i r_i \lambda} \right] \\
&\quad + \frac{\lambda \beta_j v_j}{d R_0^j} - \frac{a_j s_j u_j v_j}{k r_j} + (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \frac{z_j \lambda}{a_j R_0^j} - \frac{s_j b_j z_j}{c_j r_j} \\
&\quad + (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \frac{\lambda}{R_0^j} \left[-\frac{x\beta_j v_j}{w_j s_j} + 3 - \frac{w_j r_j}{y_j a_j} - \frac{y_j k}{u_j v_j} \right] \\
&\quad \dot{V}_{2A}(X) + \dot{V}_{2B}(X) + \dot{V}_{2C}(X)
\end{aligned}$$

Onde $\dot{V}_{2A}(X)$, $\dot{V}_{2B}(X)$ e $\dot{V}_{2C}(X)$ serão detalhados abaixo.

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{2A}(X) &= (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \frac{\lambda}{R_0^j} \left[-\frac{x\beta_j v_j}{s_j w_j} + 3 - \frac{w_j r_j}{a_j y_j} - \frac{y_j k}{u_j v_j} \right] - dx + \frac{2\lambda}{R_0^j} - \frac{\lambda^2}{dx R_0^{j^2}} \\
&\quad + (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \frac{\lambda}{R_0^j} - (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \frac{\lambda^2}{dx R_0^{j^2}} \\
&= \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) \lambda \left[-\frac{x\beta_j v_j}{s_j w_j} + 4 - \frac{w_j r_j}{a_j y_j} - \frac{y_j k}{u_j v_j} - \frac{\lambda}{dx R_0^j} \right] - \frac{1}{dx} \left(dx - \frac{\lambda}{R_0^j} \right)^2 \\
&= \left(1 - \frac{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}}{R_0^j}\right) \lambda \left[-\frac{x\beta_j v_j}{s_j w_j} + 4 - \frac{w_j r_j}{a_j y_j} - \frac{y_j k}{u_j v_j} - \frac{a_j u_j s_j}{x\beta_j k r_j} \right] - \frac{1}{dx} \left(dx - \frac{\lambda}{R_0^j} \right)^2.
\end{aligned}$$

Como $R_0^j > 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$, $(dx - \lambda/R_0^j)^2 < 0$ e, pelo Lema 2.19, $x\beta_j v_j/(s_j w_j) + w_j r_j/(a_j y_j) + y_j k/(u_j v_j) + a_j u_j s_j/(x\beta_j k r_j) \geq 4$, temos $\dot{V}_{2A}(X) \leq 0$.

$$\begin{aligned}
\dot{V}_{2B}(X) &= -\frac{\lambda^2}{dx R_0^j} + \sum_{i=1}^{j-1} \frac{\lambda R_0^i}{R_0^j I_0^i} \left[-\frac{x\beta_i v_i}{s_i w_i} + 3 - \frac{w_i r_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} \right] + \frac{\rho_0^{\mathcal{J}} \lambda}{R_0^j} + \frac{R_0^j \lambda^2}{dx R_0^{j^2}} - \frac{\rho_0^{\mathcal{J}} \lambda^2}{dx R_0^{j^2}} \\
&= \sum_{i=1}^{j-1} \frac{\lambda R_0^i}{R_0^j I_0^i} \left[-\frac{x\beta_i v_i}{s_i w_i} + 3 - \frac{w_i r_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} + 1 - \frac{\lambda}{dx R_0^j} \right] \\
&= \sum_{i=1}^{j-1} \frac{\lambda R_0^i}{R_0^j I_0^i} \left[-\frac{x\beta_i v_i}{s_i w_i} + 4 - \frac{w_i r_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} - \frac{k y_i}{u_i v_i} - \frac{\lambda}{dx R_0^j} \right].
\end{aligned}$$

Pelo Lema 2.19 temos que

$$\frac{x\beta_i v_i}{s_i w_i} + \frac{w_i r_i R_0^j}{y_i a_i R_0^i} + \frac{k y_i}{u_i v_i} + \frac{\lambda}{dx R_0^j} \geq 4.$$

Logo $\dot{V}_{2B}(X) \leq 0$.

$$\dot{V}_{2C}(X) = (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \frac{\lambda z_j}{R_0^j a_j} - \frac{s_j b_j z_j}{c_j r_j} = \frac{z_j \lambda}{a_j R_0^j} \left(R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{R_0^j}{I_0^j} \right).$$

Se $j \in \mathcal{S}$ e \mathcal{J} é maximal, temos $R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{R_0^j}{I_0^j} = R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J} \cup \{j\}} < 0$. Se $j \notin \mathcal{S}$, então $P_0^j \leq 1$, isto é, $R_0^j - 1 \leq \frac{R_0^j}{I_0^j}$, donde

$$R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}} - \frac{R_0^j}{I_0^j} \leq -\rho_0^{\mathcal{J}} < 0.$$

Em ambos os casos temos $\dot{V}_{1C}(X) \leq 0$. $\dot{V} = 0$ somente no conjunto E descrito no Lema 5.22. Isto garante que o único conjunto positivamente invariante em E é o ponto de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$, o que leva ao resultado. ■

Estabilidade das Soluções para R_0^i Arbitrários

Consideremos agora as taxas básicas de reprodução das estirpes ordenadas, mas podendo coincidir:

$$R_0^1 \geq R_0^2 \geq \dots \geq R_0^n.$$

De maneira totalmente análoga ao modelo sem período Latente, teremos os seguintes resultados:

Proposição 5.24. *Se $R_0^i \leq 1$ para todo $i \in \mathcal{N}$, então o Sistema (5.5) definido no octante não negativo Ω e com condições iniciais em seu interior possui um ponto de equilíbrio assintoticamente estável, a saber $X_{0\emptyset}$.*

Proposição 5.25. *Consideremos o conjunto de resposta forte \mathcal{S} consistente. Seja Γ o conjunto de índices $i \in \mathcal{N}$ tal que $R_0^i = R_0^1$ e seja E_Γ o conjunto satisfazendo*

$$\begin{aligned} x = x^*, \quad w_i = y_i = v_i = 0 \quad i \notin \Gamma, \quad y_i = \frac{u_i}{k} v_i, \quad \forall i \in \mathcal{N}, \\ w_i = \frac{a_i}{r_i} y_i \quad \forall i \in \mathcal{N}, \quad \sum_{i \in \Gamma} \beta_i v_i = d(R_0^1 - 1) \quad e \quad z_i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N}. \end{aligned}$$

Se $\phi_t(X_0)$ é uma solução do Sistema (5.5) definido em Ω com condição inicial X_0 no seu interior, então a solução se aproxima do conjunto E_Γ quando $t \rightarrow \infty$.

Corolário 5.26. *Se $R_0^1 > 1$ e $R_0^1 > R_0^i$ para todo $i \in \mathcal{N} - \{1\}$, então o Sistema (5.5) definido no octante não negativo Ω e com condições iniciais em seu interior possui um ponto de equilíbrio assintoticamente estável. A saber $X_{1\emptyset}$.*

5.3 Com Resposta Imune, Latência e Inibidores

Na Seção 4.7 modelamos a dinâmica de um vírus considerando a resposta do sistema imunológico do organismo hospedeiro, o período de latência do vírus e a ação de inibidores de determinadas enzimas, essenciais no ciclo de replicação dos vírus. Consideramos agora também a variação antigênica do vírus, supondo que os inibidores independem da estirpe. Assim o sistema será

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - (1 - \eta_f) \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta_i x v_i \\ \dot{w}_i &= (1 - \eta_f) \beta_i x v_i - s_i w_i \\ \dot{y}_i &= r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= (1 - \eta_p) k (1 - \eta_t) y_i - u_i v_i \\ \dot{h}_i &= \eta_p k y_i - u_i h_i \\ \dot{z}_i &= c_i y_i z_i - b_i z_i \end{cases} \quad (5.9)$$

para $i = 1, \dots, n$. Esse sistema possui $5n+1$ equações, de forma que estaremos trabalhando em \mathbb{R}^{5n+1} . Denotemos nesta seção o octante não negativo de \mathbb{R}^{5n+1} por Ω e seu interior por $\Omega_{>0}$.

Análise do Modelo

Como h_i não interfere nas equações da variação das demais concentrações, tomando $k' = (1 - \eta_p)k(1 - \eta_t)$ e $\beta'_i = (1 - \eta_f)\beta_i$ podemos reduzir a nossa análise ao modelo

$$\begin{cases} \dot{x} &= \lambda - dx - \sum_{i \in \mathcal{N}} \beta'_i x v_i \\ \dot{w}_i &= \beta'_i x v_i - s_i w_i \\ \dot{y}_i &= r_i w_i - a_i y_i - y_i z_i \\ \dot{v}_i &= k' y_i - u_i v_i \\ \dot{z}_i &= c_i y_i z_i - b_i z_i \end{cases} \quad (5.10)$$

Observe que este modelo é exatamente o mesmo que (5.5). Neste caso teremos

$$\begin{aligned} R_0^i &= \frac{\beta'_i \lambda k' r}{d a u s} = (1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f) \frac{\beta_i \lambda k r_i}{d a_i u_i s_i} \\ I_0^i &= \frac{c_i \lambda r_i}{d a_i s_i} \quad \text{e} \\ P_0^i &= \left(1 - \frac{1}{R_0^i}\right) I_0^i. \end{aligned}$$

Pontos de Equilíbrio

Teorema 5.27. *Considerando as taxas básicas de reprodução de cada estirpe do vírus distintas, o Sistema (5.9) possui $2^{n-1}(2+n)$ pontos de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$ descritos por*

1. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $j = 0$

$$\begin{aligned} x_{0\emptyset} &= \frac{\lambda}{d} \\ w_{0\emptyset}^i &= y_{0\emptyset}^i = v_{0\emptyset}^i = h_{0\emptyset}^i = z_{0\emptyset}^i = 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \end{aligned}$$

2. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$

$$\begin{aligned} x_{j\emptyset} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j} \\ w_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{da_j u_j}{\beta_j k r_j} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ y_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{du_j}{\beta_j k} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ v_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_j} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ h_{j\emptyset}^i &= \begin{cases} \eta \frac{d}{\beta_j} (R_0^i - 1) & \text{se } i = j \\ 0 & \text{se } i \neq j \end{cases} \\ z_{j\emptyset}^i &= 0, \quad \forall i \in \mathcal{N} \end{aligned}$$

3. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $j = 0$

$$\begin{aligned} x_{0\mathcal{J}} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{(1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} \\ w_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda R_0^i}{s_i I_0^i (1 + \rho_0^{\mathcal{J}})} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\ y_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{r_i \lambda}{s_i a_i I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\ v_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\ h_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \eta \frac{k r_i \lambda}{u_i s_i a_i I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \\ z_{0\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} a_i \left(\frac{R_0^i}{1 + \rho_0^{\mathcal{J}}} - 1 \right) & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases} \end{aligned}$$

4. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$ com $j \notin \mathcal{J}$

$$\begin{aligned}
x_{j\mathcal{J}} &= \frac{\lambda}{d} \frac{1}{R_0^j} \\
w_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{\lambda}{s_j R_0^j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{\lambda R_0^i}{s_i I_0^i R_0^j} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
y_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{u_j d}{k \beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{r_i \lambda}{s_i a_i I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
v_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \frac{d}{\beta_i} \frac{R_0^i}{I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
h_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} \eta \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) & \text{se } i = j \\ \eta \frac{k r_i \lambda}{u_i s_i a_i I_0^i} & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{cases} \\
z_{j\mathcal{J}}^i &= \begin{cases} a_i \left(\frac{R_0^i}{R_0^j} - 1 \right) & \text{se } i \in \mathcal{J} \\ 0 & \text{se } i \notin \mathcal{J} \end{cases}
\end{aligned}$$

onde

$$\eta = \frac{\eta_p}{(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)}.$$

Demonstração: Das equações $\dot{h}_i = 0$ e considerando a mudança de variáveis que fizemos, temos $h_i = \eta k y_i / u_i$. Pelo Teorema 5.18 temos os seguintes valores para y_i :

1. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $j = 0$: $y_{0\emptyset}^i = 0$ para todo $i \in \mathcal{N} \Rightarrow h_{0\emptyset} = 0$ para todo $i \in \mathcal{N}$.
2. $\mathcal{J} = \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$: $y_{j\emptyset}^j = d u_j / (\beta_j k) (R_0^j - 1)$ e $y_{j\emptyset}^i = 0$ para $i \neq j$. Então $h_{j\emptyset}^j = \eta d / \beta_j (R_0^j - 1)$ e $h_{j\emptyset}^i = 0$ para todo $i \neq j$.
3. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $j = 0$: $y_{0\mathcal{J}}^i = r_i \lambda / (s_i a_i I_0^i)$ se $i \in \mathcal{J}$ e 0 caso contrário. Assim $h_{0\mathcal{J}}^i = \eta k r_i \lambda / (u_i s_i a_i I_0^i)$ se $i \in \mathcal{J}$ e $h_{0\mathcal{J}}^i = 0$ para todo $i \notin \mathcal{J}$.

4. $\mathcal{J} \neq \emptyset$ e $1 \leq j \leq n$ com $j \notin \mathcal{J}$: $y_{j\mathcal{J}}^j =$

$$\begin{aligned} y_{j\mathcal{J}}^j &= \frac{u_j d}{k\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \Rightarrow h_{j\mathcal{J}}^j = \eta \frac{d}{\beta_j} (R_0^j - 1 - \rho_0^{\mathcal{J}}) \\ y_{j\mathcal{J}}^i &= \frac{r_i \lambda}{s_i a_i I_0^i} \text{ se } i \in \mathcal{J} \Rightarrow h_{j\mathcal{J}}^i = \eta \frac{kr_i \lambda}{u_i s_i a_i I_0^i} \text{ se } i \in \mathcal{J} \\ y_{j\mathcal{J}}^i &= 0 \text{ se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \Rightarrow h_{j\mathcal{J}}^i = 0 \text{ se } i \notin \mathcal{J} \text{ e } i \neq j \end{aligned}$$

Levando em conta os valores de $x_{j\mathcal{J}}, w_{j\mathcal{J}}^i, v_{j\mathcal{J}}^i$ e $z_{j\mathcal{J}}^i$ dados no Teorema 5.18 obtemos os pontos de equilíbrio $X_{j\mathcal{J}}$ descritos no teorema. ■

Estabilidade das Soluções

Lema 5.28. *Seja X^* um ponto de equilíbrio do Sistema (5.9). Então toda solução do Sistema (5.9) com condição inicial em*

$$A = \{X^* + \sum_{i=3n+2}^{4n+1} \mu_i e_i; \mu_i \in \mathbb{R}\} \cap \Omega$$

aproxima-se do ponto de equilíbrio X^ quando t tende ao infinito.*

Demonstração: Sejam $X^* = (x^*, w_i^*, y_i^*, v_i^*, h_i^*, z_i^*)$, $X_0 = (x^0, w_i^0, y_i^0, v_i^0, h_i^0, z_i^0) \in A$ e $\phi_t(X_0)$ a solução do Sistema (5.9) que passa por este ponto. Então $x^0 = x^*$, $w_i^0 = w_i^*$, $y_i^0 = y_i^*$, $v_i^0 = v_i^*$ e $z_i^0 = z_i^*$, $\forall i \in \mathcal{N}$. Como X^* é um ponto de equilíbrio do Sistema (5.9) teremos

$$\frac{d}{dt} \phi_t(X_0) = (0, 0, \dots, 0, \dot{h}_1(X), \dots, \dot{h}_n(X))$$

onde $\dot{h}_i(X) = \eta_p k y_i^* - u_i h_i$. Isto garante que $\phi_t(X_0) \in A$ para todo $t \geq 0$. Logo a solução $\phi_t(X_0)$ deverá ser da forma $X^* + \sum_{i=1}^n h_i(t)$ onde $h_i(t)$ é a solução da equação diferencial ordinária $\dot{h}_i = \eta_p k y_i^* - u_i h_i$ com condição inicial $h_i(0) = h_i^0$, ou seja

$$h_i(t) = e^{-tu_i} \left(h_i^0 - \frac{\eta_p k y_i^*}{u_i} \right) + \frac{\eta_p k y_i^*}{u_i}.$$

Assim,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} h_i(t) = \frac{\eta_p k y_i^*}{u_i} = h_i^*, \forall i \in \mathcal{N}.$$

Portanto,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(X_0) = X^*.$$

■

Como o Sistema (5.10) é equivalente ao Sistema(5.5) e devido ao Lema 5.28 segue-se que:

Teorema 5.29. *Seja $\phi : [t_0, +\infty) \rightarrow \Omega$ uma solução da Equação Diferencial Ordinária (5.9) tal que $\phi_{t_0} = (x_0, w_0^i, y_0^i, v_0^i, h_0^i, z_0^i) \in \Omega_{>0}$. Então $\phi_t \in \Omega_{\geq 0}$ para todo instante $t \geq t_0$. Além disso, se as taxas básicas de reprodução das estirpes são distintas e o conjunto de resposta forte \mathcal{S} é consistente, o Sistema (5.9) definido no octante não negativo de \mathbb{R}^{5n+1} e com condições iniciais em seu interior sempre possui um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. A saber:*

- (i) $X_{0\emptyset}$ se $R_0^1 \leq 1$;
- (ii) $X_{1\emptyset}$ se $R_0^1 > 1$ e $P_0^1 \leq 1$;
- (iii) Se $P_0^1 > 1$, seja \mathcal{J} o conjunto antigênico maximal.
 - (a) $X_{0\mathcal{J}}$ se \mathcal{J} é estável;
 - (b) $X_{j\mathcal{J}}$ se \mathcal{J} não é estável, onde j é o menor inteiro fora de \mathcal{J} tal que $R_0^j \geq 1 + \rho_0^{\mathcal{J}}$.

Conclusões

Nos modelos abordados nos Capítulos 3 e 4 obtemos que a erradicação da infecção viral só tenderia a acontecer se a taxa básica de reprodução do vírus R_0 fosse inferior ou igual a constante 1. Vale lembrar que a taxa básica de crescimento de um vírus é o número secundário de vírus originados a partir de um vírus primário introduzido numa população que consiste somente de indivíduos suscetíveis. Sendo assim, esta taxa pode assumir diferentes valores de acordo com o modelo. Ao considerarmos a possibilidade de n variações antigênicas, nosso modelo passou a ter n taxas básicas de reprodução do vírus: um para cada estirpe. Para este modelo obtemos que a infecção viral irá desvanecer se $R_0^i < 1$ para todo $i \in \mathcal{N} = \{1, 2, \dots, n\}$. A Tabela 5.1 resume os valores das taxas básicas de reprodução do vírus para cada um dos modelos analisados neste trabalho. Para os modelos sem variação antigênica podemos escrever a taxa básica de reprodução do vírus de cada modelo em função da taxa básica de reprodução do vírus para o modelo básico. Denotemos a taxa do modelo básico por R_0^b , isto é,

$$R_0^b = \frac{\beta \lambda k}{d a u}.$$

Para os modelos com variação antigênica denotemos R_0^{bi} de maneira análoga, isto é,

$$R_0^b = \frac{\beta_i \lambda k}{d a_i u_i}.$$

No caso de n estirpes, os parâmetros β, a, u, s e r assumirão diferentes valores de acordo com a estirpe do vírus. A princípio o parâmetro k também depende de cada estirpe. Mas provamos no início da Seção 5.1 que, através de uma mudança de variáveis, podemos considerar apenas um parâmetro k para todas as estirpes.

Sem perda de generalidade, supomos que as taxas básicas de reprodução do vírus para o modelo com variação antigênica estão ordenadas de forma não crescente, isto é

$$R_0^i \geq R_0^2 \geq \dots \geq R_0^n.$$

A Tabela 5.2 descreve o significado biológico de cada uma das constantes envolvidas nos modelos:

Dinâmica	Taxa Básica de de Reprodução do Vírus
Básica	R_0^b
Resposta imune	R_0^b
Latência	$\frac{r}{s} R_0^b$
Resposta imune e latência	$\frac{r}{s} R_0^b$
IP	$R_0^b(1 - \eta_p)$
ITR	$R_0^b(1 - \eta_t)$
IF	$R_0^b(1 - \eta_f)$
IP e ITR	$R_0^b(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)$
IP e IF	$R_0^b(1 - \eta_p)(1 - \eta_f)$
ITR e IF	$R_0^b(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$
IC*	$R_0^b(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$
IC* e resposta imune	$R_0^b(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$
IC*, resposta imune e latência	$\frac{r}{s} R_0^b(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$
Variação antigênica e resposta imune	R_0^{bi}
Variação antigênica, resposta imune e latência	$\frac{r_i}{s_i} R_0^{bi}$
Variação antigênica, resposta imune, latência e IC*	$\frac{r_i}{s_i} R_0^{bi}(1 - \eta_p)(1 - \eta_t)(1 - \eta_f)$

* Inibidores Combinados: Inibidor de Protease (IP), Inibidor de Transcriptase Reversa (ITR) e Inibidor de Fusão(IF).

Tabela 5.1: Taxa básica de reprodução do vírus.

Observe que o valor da taxa básica de reprodução do vírus para os modelos considerando as células de defesa são os mesmos que nos modelos similares sem a resposta imune. Desta forma o sistema imunológico não auxilia na erradicação dos vírions. Mas terá uma grande importância para diminuir a carga viral no caso em que a taxa básica de reprodução do vírus for superior a 1. De fato, os parâmetros referentes as células de defesa são importantes para determinar a taxa básica de redução do vírus. Lembremos que a taxa de redução do vírus é o fator com a qual a concentração do vírus diminui na presença da resposta do sistema imunológico com relação à concentração do vírus na ausência da resposta imune. Esta taxa determinará se o organismo tenderá a continuar combatendo a infecção. A longo prazo, a permanência da resposta do sistema imunológico significa uma redução na carga viral. Isto fica evidente ao se comparar as coordenadas referentes a carga viral nos pontos de equilíbrio globalmente assintoticamente estáveis nos casos de $P_0 \leq 1$ e $P_0 > 1$.

Nos modelos dos Capítulos 3 e 4 obtemos que, se $R_0 > 1$ e $P_0 \leq 1$, o sistema imunológico tenderá a não combater o vírus. Para o modelos com variações antigênicas obtemos um resultado similar, mas foi necessário introduzir novos conceitos para que pudéssemos determinar o que aconteceria com as concentrações a longo prazo. Definimos o conjunto de resposta forte \mathcal{S} como sendo o conjunto de índices tais que as correspon-

Parâmetro	Descrição
λ	taxa de produção de células suscetíveis
β	infecciosidade do vírus
k	taxa de vírions gerados por célula infectada
r	taxa com que as células saem do período de latência
c	taxa de reprodução das células de defesa
η_p	eficácia do IP
η_t	eficácia do ITR
η_f	eficácia do IF
$1/d$	tempo médio de vida das células suscetíveis
$1/a$	tempo médio de vida das células infectadas
$1/u$	tempo médio de vida dos vírions
$1/s$	tempo médio de vida das células no período de latência
$1/b$	tempo médio de vida das células de defesa

Tabela 5.2: Significado biológico dos parâmetros.

dentes estirpes virais tenham a taxa básica de redução superior a 1, isto é,

$$\mathcal{S} = \{i \in \mathcal{N}; P_0^i > 1\}$$

onde $\mathcal{N} = \{1, \dots, n\}$. Observe que as estirpes cujo respectivo índice pertença a \mathcal{S} são as estirpes tais que o organismo consegue realmente reduzir a carga viral, por isso a nomenclatura “conjunto de resposta forte”. A ideia inicial seria que, a longo prazo, as estirpes cujos índices não pertencem ao conjunto \mathcal{S} tenderiam a permanecer infectando o organismo sem serem combatidas pelo sistema imunológico. De certa forma isto ocorre, entretanto precisamos de mais algumas considerações. Uma delas foi exigir que o conjunto de resposta forte fosse consistente, isto é, $\forall j \in \mathcal{S}$ devemos ter que se $i < j$ então $i \in \mathcal{S}$. Salientemos novamente que, fixado a ordenação não crescente das taxas básicas de reprodução das estirpes, se as taxas de redução também estiverem ordenadas de forma não crescente, teremos o conjunto \mathcal{S} consistente.

O conceito de P_0^i é uma extensão do conceito de P_0 para cada estirpe. Assim, P_0^i poderá ser escrito na forma

$$P_0^i = \frac{(R_0^i - 1)I_0^i}{R_0^i}$$

onde I_0^i é a taxa básica de ataque da i -ésima estirpe. Assim, quanto maior for I_0^i , maior será $P_0^i > 1$. Observe então que a exigência de \mathcal{S} consistente é coerente do ponto de vista biológico pois esperemos que o sistema imunológico tenha uma resposta mais agressiva (taxa básica de ataque) quanto mais agressivo for o vírion (maior taxa básica de reprodução).

Obtemos então que se o conjunto de resposta forte \mathcal{S} for consistente e existir alguma estirpe com taxa básica de reprodução superior a 1, das estirpes cujos respectivos índices

não estão no conjunto de resposta forte as únicas que persistirão serão as mais fortes. Por estirpes mais fortes estamos nos referindo as que a taxa básica de reprodução sejam iguais a R_0^1 .

Nos modelos sem variação antigênica bastava garantir $P_0 > 1$ para que o ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável tivesse a coordenada referente as células de defesa não nula. Ao tratar de mais de uma estirpe, pode ocorrer que o ponto de equilíbrio assintoticamente estável possua algumas das coordenadas referentes as células de defesa nulas e outras não nulas. Provamos na verdade que, se o conjunto de resposta forte é consistente e existe uma única estirpe com taxa básica de reprodução igual ao máximo das taxas de reprodução, então apenas uma estirpe poderá existir num equilíbrio sem ser combatida no organismo. Observe que neste caso existirá apenas uma estirpe “mais forte”. Para caracterizar quando ocorrerá cada caso definimos conjunto antigênico maximal. Lembremos que um conjunto antigênico \mathcal{I} foi definido como um subconjunto do conjunto de resposta forte \mathcal{S} tal que $R_0^i \geq \rho_0^{\mathcal{I}}$ para todo $i \in \mathcal{I}$, onde

$$\rho_0^{\mathcal{I}} := \sum_{i \in \mathcal{I}} \frac{R_0^i}{I_0^i}.$$

Além disso, dizemos que um conjunto antigênico é estável se $R_0^i \leq \rho_0^{\mathcal{I}}$ para todo $i \notin \mathcal{I}$. O conjunto antigênico maximal representa as estirpes cujas cargas virais tendem a permanecer no organismo, por isso a nomenclatura “antigênico”.

Com estas definições podemos caracterizar qual será o comportamento da dinâmica no caso em que as taxas básicas de reprodução são distintas, o conjunto de resposta forte é consistente e $P_0^1 > 1$. Todas as estirpes cujos índices estão no conjunto antigênico maximal \mathcal{J} tenderão a permanecer infectando o organismo mas sendo combatidas pelo sistema imunológico. Se \mathcal{J} é estável, nenhuma estirpe com índice fora de \mathcal{J} tenderá a persistir, mas se o \mathcal{J} não for estável existirá uma única estirpe que tenderá a existir sem combate do sistema imunológico.

De maneira similar a comparação entre os modelos com e sem latência para o caso sem variação antigênica, temos que para o caso com variação antigência e período de latência a concentração de células infecciosas de cada estirpe nos pontos de equilíbrios serão menores do que no caso com variação antigência e sem período de latência. Entretanto, as concentrações totais de células infectadas serão superiores.

Em termos matemáticos, explicitamos todos os pontos de equilíbrios dos sistemas de equações diferenciais ordinárias abordados, mostramos a positividade de cada um dos modelos e provamos que estes sistemas de equações diferenciais ordinárias sempre possuirão um ponto de equilíbrio globalmente assintoticamente estável. Além disso, a caracterização de qual será o ponto de equilíbrio globalmente estável dependerá apenas da taxa básica de reprodução, da taxa de redução do vírus e da estabilidade do conjunto antigênico maximal. Para a obtenção das propriedade de estabilidade global utilizamos funções de

Lyapunov da forma

$$V : \quad \overline{\mathbb{R}_+^m} \quad \longrightarrow \quad \mathbb{R}$$

$$(x_1, x_2, \dots, x_m) \quad \longmapsto \quad \sum_{i=1}^m \theta_i g_{x_i^*}(x_i).$$

onde $(x_1^*, \dots, x_m^*) \in \overline{\mathbb{R}_+^m}$ é um ponto de equilíbrio fixado da equação diferencial ordinária, $M = \{1, 2, \dots, m\}$, $I = \{i \in M; x_i^* \neq 0\}$, θ_i constantes positivas e $g_{x_i^*}$ a função definida abaixo para a constante x_i^* se $i \in I$ e $g_{x_i^*} \equiv 0$ se $i \in M - I$.

$$\begin{cases} x - x^* \ln \frac{x}{x^*} & \text{se } x^* \text{ e } x \neq 0; \\ x & \text{se } x = 0. \end{cases}$$

Para cada um dos modelos é necessário escolher constantes θ_i convenientes de forma que seja possível obter $\dot{V}(x) \leq 0$ para todo x . A Tabela 5.3 resume as escolhas das constantes θ_i para os modelos sem variação antigênica e a Tabela 5.4 para os modelos com variação antigênica.

Res. Imune	Latência	θ_x	θ_w	θ_y	θ_v	θ_z
sem	sem	1	-	1	$\frac{a}{k}$	-
sem	com	1	1	$\frac{s}{r}$	$\frac{as}{kr}$	-
com	sem	1	-	1	(i) $\frac{a}{k}$ (ii) $\frac{a}{k}$ (iii) $\frac{\beta x^*}{u}$	$\frac{1}{c}$
com	com	1	1	$\frac{s}{r}$	(i) $\frac{as}{kr}$ (ii) $\frac{as}{kr}$ (iii) $\frac{\beta x^*}{u}$	$\frac{s}{rc}$

Tabela 5.3: Valor de θ_i para os modelos sem variação antigênica.

Res. Imune	Latência	Caso	θ_x	θ_w^i	θ_y^i	$\theta_v^i (i \neq j)$	θ_v^j	θ_z^i
com	sem	(i)	1	-	1	a_i/k	a_j/k	$1/c_i$
com	sem	(ii)	1	-	1	a_i/k	a_j/k	$1/c_i$
com	sem	(iii)(a)	1	-	1	$\beta_i x^*/u_i$	$\beta_j x^*/u_j$	$1/c_i$
com	sem	(iii)(b)	1	-	1	$\beta_i x^*/u_i$	a_j/k	$1/c_i$
com	com	(i)	1	1	s_i/r_i	$a_i s_i / k r_i$	$a_j s_j / k r_j$	$s_i / r_i c_i$
com	com	(ii)	1	1	s_i/r_i	$a_i s_i / k r_i$	$a_j s_j / k r_j$	$s_i / r_i c_i$
com	com	(iii)(a)	1	1	s_i/r_i	$\beta_i x^*/u_i$	$\beta_j x^*/u_j$	$s_i / r_i c_i$
com	com	(iii)(b)	1	1	s_i/r_i	$\beta_i x^*/u_i$	$a_j s_j / k r_j$	$s_i / r_i c_i$

Tabela 5.4: Valor de θ_i para os modelos com variação antigênica.

Do ponto de vista matemático uma das possibilidades de estudo em aberto é a de definir claramente uma classe de equações diferenciais ordinárias nas quais as propriedades de estabilidade global obtidas sejam sempre válidas, similar ao feito por Fall, Iggidr, Sallet

& Tewa [5]. Do ponto de vista biológico, um próximo passo seria analisar dinâmicas que considerem a reprodução vertical, isto é, que células infectadas possam se replicar por mitose ou meiose transmitindo a carga genética viral.

Referências Bibliográficas

- [1] W. Bowers (2006). *Immunology*. Microbiology and Immunology On-Line Textbook. USC School of Medicine.
- [2] S. Bonhoeffer, R. M. May, G. M. Shaw & M. A. Nowak (1997). *Virus Dynamics and Drug Therapy*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:6971-6974.
- [3] L. Collier, A. Balows & M. Sussman (1998). *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. Proceedings of the National Academy of Sciences of USA 94: 6671-6674
- [4] C. I. Doering e A. O. Lopes (2007). *Equações Diferenciais Ordinárias*. Coleção Matemática Universitária - IMPA, 2ª edição.
- [5] A. Fall, A. Iggidr, G. Sallet & J. J. Tewa (2007). *Epidemiological models and Lyapunov Functions*. Mathematical modeling of Natural Phenomena. 2(1): 55-73.
- [6] S. A. Frank (2002). *Immunology and Evolution of Infectious Disease*. Princeton University Press.
- [7] J. K. Hale (1969). *Ordinary Differential Equations*. John Wiley.
- [8] M. W. Hirsch e S. Smale (1974). *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra*. Academic Press.
- [9] S. B. Hsu (2005). *A Survey of Constructing Lyapunov Functions for Mathematical Models in Population Biology*. Taiwanese Journal of Mathematics. 9(2): 151-173.
- [10] A. Korebeinikov & G. C. Wake (1999). *Global properties of three-dimensional predator - prey models*. Journal of Applied Mathematics & Decision Sciences 3(2): 155-162.
- [11] A. Korobeinikov (2004a). *Global Properties of Basic Virus Dynamics Models*. Bull. Math. Biol. 66:879-883.
- [12] J. P. LaSalle (1960). *Some Extensions of Liapunov's Second Method*. IRE Trans. Prof. Group on Circuit Theory, CT-7:520-527.

- [13] J. P. LaSalle (1964). *Recent advances in Liapunov stability theory*. SIAM Rev. 6:1-11.
- [14] P. de Leenheer & H. L. Smith (2003). *Virus Dynamics: a Global Analysis*. SIAM J. Appl. Math. 63:1313-1327.
- [15] M. Y. Li, J. S. Muldowney & P. V. D. Driessche (1999). *Global Stability For The SEIRS Models In Epidemiology*. Canadian Applied Mathematical Quarterly Biosciences 7(4):409-425.
- [16] E. L. Lima (2009). *Análise Real Volume 2: Funções de n Variáveis*. Coleção Matemática Universitária. IMPA. 4ª edição.
- [17] P. W. Nelson & A. S. Perelson (1999). *Mathematical analysis of HIV-1 dynamics in vivo*. SIAM Review 41:3-44.
- [18] A. U. Neumann, et al. (1998). *Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy*. Science 282(5386):103-107.
- [19] M. A. Nowak & C. R. M. Bangham (1996). *Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses*. Science 272:74-79.
- [20] M. A. Nowak & R. M. May (2000). *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press.
- [21] M. A. Nowak (2006). *Evolutionary Dynamics: exploring the equations of life*. Harvard University Press.
- [22] D. H. Pastore (2005). *A Dinâmica no Sistema Imunológico na Presença de Mutação*. Tese de doutorado, IMPA.
- [23] D. H. Pastore & J. P. Zubelli (2010). *On the Dynamics of certain Models describing the HIV infection*. Artigo submetido a publicação.
- [24] A. S. Perelson, et al. (1996). *HIV-1 dynamics in vivo: Virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time*. Science 271(5255):1582-1586.
- [25] M. O. Souza and J. P. Zubelli (2010). *Global Stability for a Class of Virus Models with Cytotoxic T Lymphocyte Immune Response and Antigenic Variation*. Artigo aceito para publicação em Bulletin of Mathematical Biology.
- [26] J. S. Tello (1979). *Lições de Equações Diferenciais Ordinárias*. Projeto Euclides. IMPA.

- [27] X. Wang & Y. Tao (2008). *Lyapunov Function and Global Properties of Virus Dynamics with CTL Immune Response*. International Journal of Biomathematics. 1(4): 443-448.
- [28] Ministério da Saúde [Internet]. Brasil: Governo Federal [acesso em dezembro 2009]. Disponível em www.saude.gov.br.
- [29] Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Programa Nacional de DST e AIDS. *Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos Infectado pelo HIV*. Série manuais nº 2 - 7a Edição - 2008.